

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.**

**Facultad de Medicina.**

**Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico—  
Quirúrgicas.**



**Soporte mecánico circulatorio contemporáneo.**

**De corta a larga duración; una opción real.**

*Doctorando:*

Dña. María Monteagudo Vela.

*Directores de la tesis:*

Dr. D. Luis García-Guereta Silva.

Dr. D. Ángel Aroca Peinado.

Madrid, año 2021.

***To Remember Me*** by Robert N. Test.

At a certain moment a doctor will determine that my brain has ceased to function and  
that, for all intents and purposes, my life has stopped.

When that happens, do not attempt to instill artificial life into my body by the use of a  
machine. And don't call this my "deathbed." Call it my "bed of life," and let my body be  
taken from it to help others lead fuller lives.

Give my sight to a man who has never seen a sunrise, a baby's face or love in the eyes  
of a woman.

Give my heart to a person whose own heart has caused nothing but endless days of  
pain.

Give my blood to the teenager who has been pulled from the wreckage of his car, so  
that he might live to see his grandchildren play.

Give my kidneys to one who depends on a machine to exist from week to week.

Take my bones, every muscle, every fibre and nerve in my body and find a way to make a  
crippled child walk.

Explore every corner of my brain. Take my cells, if necessary, and let them grow so that  
someday a speechless boy will shout at the crack of a bat and a deaf girl will hear the  
sound of rain against her windows.

Burn what is left of me and scatter the ashes to the winds to help the flowers grow.

If you must bury something, let it be my faults, my weaknesses and all my prejudice  
against my fellow man.

Give my sins to the devil. Give my soul to God.

If, by chance, you wish to remember me, do it with a kind deed or word to someone who  
needs you.

If you do all I have asked, I will live forever.

Dedicatoria:

To Vas, you are my gravity.

**Soporte mecánico circulatorio contemporáneo.**  
**De corta a larga duración; una opción real.**

***From short- to long-term mechanical circulatory support; a real option.***

Tesis doctoral



## **AGRADECIMIENTOS/ ACKNOWLEDGEMENTS:**

A mis padres, porque siempre me alentaron a conseguir más, a trabajar duro y a esforzarme. Por animarme, aceptar y facilitar todas mis rotaciones, aventuras y estancias. Por ser los mejores ejemplos que alguien puede tener, no solo en el ámbito personal sino también en el profesional y académico.

A mi hermano, que siempre ha conseguido ponerme los pies en el suelo, hacerme pensar en frío y enseñarme a ser pragmática y a relativizar.

A mis directores de tesis, colegas y sobre todo mentores, Dr. Luis García Guereta y Dr. Ángel Aroca Peinado. Primero por aceptar dirigir mi tesis desde la distancia, pero con la implicación y la motivación del día a día. Después por su apoyo constante a seguir mejorando y puliendo la tesis, porque sin su ayuda, consejos y revisiones este trabajo nunca hubiera existido.

A mis compañeros clínicos del hospital de Harefield, en especial al “Departamento de Trasplante Cardiorácico y Dispositivos de Asistencia Mecánica Ventricular”. A Bart, Diana, Prashant, Anand y Mubassher, por haberse convertido en mi pequeña familia postiza durante estos 3 años de trabajo.

A todo el equipo de enfermería del equipo de asistencias ventriculares, a Charlotte, Gemma, Krissy, Aga, Ewa, Katie y Chris, que siempre tenían una sonrisa y cuidaban de nuestros pacientes como si fueran sus familiares.

A María Alejandre, perfusionista, pero ante todo amiga y compañera de fatigas en mis inicios en este mundo. Sin su dedicación, empuje y amistad tampoco hubiese sido posible este trabajo de investigación.

Dejo para el final al mejor de mis mentores y amigos cirujanos, el Dr. Emilio Monguió Santín. Desde aquella primera rotación en Toledo hasta el día de hoy y espero que, para siempre, supo guiarme, calmarme y motivarme, supo enseñarme con una paciencia que pocos ostentan, y supo compartir la pasión por la cirugía cardíaca, sin excusas ni evasivas. Creyó en mí y me hace creer en mí.

No querría terminar estos agradecimientos sin una mención especial: A Mr. André Rudiger Simon. Mi jefe, mentor y ejemplo quirúrgico, que desde el principio y a pesar de mi juventud y total inexperiencia confió en mí, me dio esa anhelada oportunidad y me consideró como un igual permitiéndome responsabilidad creciente quirúrgica y guiándome en el sector de la investigación. Por volverle a dar vida al programa de trasplantes y asistencias ventriculares en Harefield, por proporcionar esa oportunidad a todos y cada uno de los pacientes por los que luchó por implantar un corazón artificial total, y por siempre “*go the extra mile*”. Por compartir esta “enfermedad” hacia la cirugía cardíaca y por acompañarme en los momentos buenos y en los no tan buenos.

*I would not want to end these acknowledgments without a special mention: To Mr. André Rudiger Simon. My boss, mentor, and surgical example, who since the beginning and despite my youth and total inexperience trusted me, gave me that opportunity and considered me as an equal, allowing me increasing surgical responsibility and guiding me in the research sector. For bringing the ventricular assist device and cardiothoracic transplant program back to life at Harefield, for providing that opportunity to each and every patient he fought for to have a total artificial heart implanted, and for always "going the extra mile." For sharing this "disease" towards heart surgery and for accompanying me through the good times and the not so good.*

A todos nuestros pacientes, a los que están y a los que ya no están, a los que lucharon hasta el final, y a los que siempre estarán grabados en mi memoria. Sin ellos, los más importantes, este trabajo no habría visto nunca la luz.

Y por último a Vas, por todas las horas robadas a su compañía, las tardes de ordenador y la cumplimentación de bases de datos. Por su paciencia, comprensión y sobre todo apoyo en esos momentos, en los que la desesperación de los callejones sin salida, y los rechazos de las revistas empañaban lo bonito del trabajo, desde aquel invierno de 2017 hasta hoy, cuando termino de redactar esta tesis.

## **Abreviaturas y acrónimos/Abbreviations and acronyms.**

- ACS: Acute Coronary Syndrome
- ACV: Accidente Cerebrovascular
- AMC: Asistencias Mecánicas Circulatorias
- aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time
- ARVC: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
- BiVAD: Biventricular Assist Device
- BMI: Body Mass Index
- BNP: B-type Natriuretic Peptide
- CT: Computered Tomography
- DAVCD: Dispositivos de Asistencia Ventricular de Corta Duración
- DAVLD: Dispositivos de Asistencia Ventricular de Larga Duración
- DCD: Donation after Circulatory Death
- DCM: Dilated Cardiomyopathy
- ECLS: Extracorporeal Life Support
- ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation/Oxigenación por Membrana Extracorpórea
- eGFR: Glomerular Filtration
- FDA: Food and Drug Administration
- HF: Heart Failure
- HTx: Heart Transplantation
- IABP: Intra-Aortic Balloon Pump
- IC: Insuficiencia Cardíaca
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica
- ICM: Ischaemic Cardiomyopathy
- IMC: Índice de Masa Corporal
- Intermacs: Interagency Registry for Mechanical Assist Circulatory Support
- ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation
- LDH: Lactate dehydrogenase
- LVAD: Left Ventricular Assist Device
- LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction
- MCS: Mechanical Circulatory Support
- MRI: Magnetic Resonance Imaging
- NSTEMI: Non- ST Elevation Myocardial Infarction
- ONT: Organización Nacional de Trasplante
- PAP: Pulmonary Artery Pressure
- PEDIMACS: Paediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support
- PVR: Pulmonary Vascular Resistance
- RHC: Right Heart Catheterization

- rpm: revoluciones por minute/*revolutions per minute*
- RVAD: Right Ventricular Assist Device
- SBP/DBP: Systolic/ Diastolic Blood Pressure
- SCAI: Society for Cardiovascular Angiography and Intervention
- TAH: Total Artificial Heart
- TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
- TCE: Traumatismo Craneoencefálico
- TOE: Transoesophageal Echocardiogram
- TxC: Trasplante cardíaco
- TTE: Transthoracic Echocardiogram
- VD: Ventrículo Derecho
- VI: Ventrículo Izquierdo
- VSD: Ventricular Septal Defect

## **DIRECTORES/SUPERVISORS**

- Dr. D. Luis García-Guereta Silva. Cardiólogo Pediátrico especializado en Insuficiencia Cardíaca. *Heart Failure Pediatric Cardiologist*, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- Dr. D. Ángel Aroca Peinado. Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca. *Chief of Cardiac Surgery Department*, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- Mr. André Rudiger Simon. Director del Departamento de Trasplante Cardiotorácico y Asistencias Mecánicas Circulatorias. *Director of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support*, Harefield Hospital, Londres.

### **CONFLICTO DE INTERÉS/CONFLICT OF INTEREST**

Dña. María Monteagudo Vela se declara responsable de la recogida y uso confidencial de los datos que se presentan en este trabajo, así como de su veracidad y originalidad.

No existe conflicto de interés alguno por parte del autor.

*Ms. María Monteagudo Vela declares herself responsible for the collection and confidential use of the data presented in this work, as well as for its veracity and originality.*

*There is no conflict of interest.*

### **FINANCIACIÓN/FUNDING**

Este trabajo no ha recibido financiación alguna.

*No funding has been received.*

## **Resumen.**

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo. La incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca están aumentando debido al envejecimiento de la población y las mejoras en su tratamiento (1).

A pesar de los malos resultados en la primera era, el trasplante de corazón se ha convertido en el principal tratamiento para los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal tras el desarrollo de terapias inmunosupresoras que aumentaron significativamente la supervivencia de los pacientes trasplantados (2). Independientemente del atractivo indiscutible del trasplante de corazón, actualmente nos enfrentamos a una reducción significativa en el número de donantes debido a las cambiantes circunstancias demográficas y sociales (3).

En los últimos años, con el fin de superar la reducción del número de donantes, así como en un intento de aumentar la población de pacientes con IC elegibles para tratamiento, hemos sido testigos de importantes avances en el campo de los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (4). Estos nuevos dispositivos estabilizan a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada y facilitan la recuperación de la disfunción orgánica, lo que permite a los médicos realizar una evaluación completa previa al trasplante. En algunas ocasiones, las asistencias mecánicas circulatorias pueden ser un puente hacia la recuperación en los casos en los que se realizan intervenciones estructurales o de revascularización. En todos los demás casos, las asistencias mecánicas circulatorias funcionan como un puente hacia el trasplante de corazón o, de hecho, también como terapia de destino debido a la enorme disparidad entre los posibles receptores y donantes de trasplante de corazón (Figura 3) (5). Los dispositivos de asistencia circulatoria también pueden funcionar como un puente hacia la decisión, particularmente en aquellos pacientes en los que el estado neurológico es incierto u otras afecciones como malignidad, complicaciones diabéticas, etc., pueden contradecir el trasplante cardíaco (6).

Los dispositivos de asistencia circulatoria se pueden dividir en aquellos de corta y larga duración. En el primer grupo, el dispositivo de asistencia ventricular izquierda percutánea (pVAD) más comúnmente utilizado es la familia de bombas microaxiales *Impella*. Éstas se pueden implantar de forma percutánea (Impella 2.5, Impella CP, Impella RP) o quirúrgicamente (Impella 5.0) (7).

En el grupo de dispositivos de larga duración, los de uso más común son los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) (Heartmate <sup>TM</sup>, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL y HeartWare <sup>TM</sup>, Medtronic, Minneapolis, MN) y menos conocido el corazón artificial total.

Harefield Hospital es un concurrido centro cuaternario en Londres, Reino Unido, con experiencia consolidada en trasplantes cardiorácicos y el uso de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria de corta y larga duración (35 trasplantes de corazón, 65 trasplantes de pulmón, 40 DAVI de larga duración, 4 TAH y 35 dispositivos Impella realizados por año aproximadamente).

Esta tesis informa del conjunto de resultados del análisis retrospectivo de datos clínicos, hemodinámicos y bioquímicos de pacientes tratados en el Hospital Harefield entre 2015 y 2020 y publicados en revistas internacionales de revisión por pares.

Las principales secciones que se tratan en esta tesis son:

- a. Revisar e informar sobre las indicaciones y resultados del Syncardia TAH<sup>®</sup>, evaluar su utilidad en pacientes con tumores cardíacos complejos y los resultados de una nueva estrategia de control de la anticoagulación, utilizando anti-Factor Xa en pacientes que se someten a implantación de un TAH.
- b. Revisar e informar sobre las indicaciones y resultados de la familia de dispositivos Impella (Impella CP, Impella 5.0 e Impella RP) y analizar el impacto de estos dispositivos en la hemodinámica y la función de los órganos diana.
- c. Revisar e informar sobre el impacto que tiene el protocolo para la explantación segura de los DAVI en aquellos pacientes que lograron la recuperación miocárdica.
- d. Revisar e informar sobre el uso combinado de dispositivos de soporte circulatorio en pacientes con insuficiencia cardíaca compleja descompensada en etapa terminal.



## **Conclusiones.**

### **Syncardia® TAH:**

1. En nuestra serie, la supervivencia con el Corazón Artificial Total a medio-largo plazo es limitada, por lo que actualmente no podemos recomendarlo como terapia de destino.
2. El Corazón Artificial Total si ha demostrado su utilidad en pacientes desahuciados por insuficiencia cardíaca biventricular, rescatándolos para posible trasplante cardíaco.
3. El control de la terapia anticoagulante en el Corazón Artificial Total tomando como base el factor anti Xa es más fiable y da lugar a menos alteraciones de la coagulación con repercusión clínica.
4. Tanto la función renal como hepática mejoran al mes y a los dos meses postimplante.
5. La optimización de pacientes con el dispositivo CardioMEMS abre una nueva línea de investigación para clarificar qué pacientes precisan inicialmente asistencia ventricular izquierda aislada o biventricular tipo Corazón Artificial Total.

### **Familia de dispositivos Impella:**

1. La introducción del dispositivo Impella en nuestro centro ha supuesto un cambio positivo en el manejo de los pacientes con shock cardiogénico post infarto agudo de miocardio o miocarditis aguda y en el manejo de pacientes con deterioro agudo de su insuficiencia cardiaca crónica. La mejoría es más pronunciada si su empleo se instaura en las etapas iniciales del shock.
2. El dispositivo Impella ha demostrado su utilidad como mecanismo de optimización de pacientes de cara a la siguiente terapia, con mejora significativa de la perfusión tisular y la función de órganos diana.
3. El empleo del dispositivo Impella derecho ha resultado de gran utilidad como soporte temporal mínimamente invasivo del ventrículo derecho después de la implantación de un Dispositivo de Asistencia Ventricular Izquierda de Larga Duración, aumentando su supervivencia.

## **Explante de dispositivos:**

1. El haber conseguido protocolizar el explante de Dispositivos de Asistencia Ventricular Izquierda nos ha permitido identificar aquellos pacientes con posibilidades de éxito en este procedimiento, conseguir una buena supervivencia a largo plazo, y en última instancia retirar a pacientes de lista de espera de trasplante por recuperación de la función cardíaca.
2. En la retirada de Dispositivos de Asistencia Izquierda, el abordaje mínimamente invasivo evita la esternotomía y permite un explante completo de la bomba con menor riesgo de sangrado y fracaso ventricular.

## **Uso combinado de dispositivos de asistencia ventricular:**

1. Sólo con el pleno conocimiento técnico y amplia disponibilidad de distintos dispositivos de soporte cardíaco o cardio-respiratorio, como ocurre en nuestro centro monográfico, se puede conseguir un tratamiento integral de los pacientes con fracaso biventricular.
2. El mayor reto consiste en identificar tanto el momento de implantación como el dispositivo óptimo para facilitar el destete, y así conseguir la recuperación de pacientes sin necesidad de llegar a un trasplante cardíaco, no disponible para todos.
3. El uso combinado de dispositivos de asistencia ventricular supone un auténtico desafío de conocimiento fisiológico y de técnica de manejo de los mismos, al tener que aunar en un mismo paciente los flujos variables y los distintos protocolos de anticoagulación.

## **Summary.**

Heart failure (HF) is one of the most important causes of morbidity and mortality in the world. Incidence and prevalence of HF are increasing due to an aging population and improvements in its therapeutics (1).

Despite the poor outcomes in the early days, heart transplantation has become the main treatment for end stage HF patients following the development of immunosuppressive therapies which significantly increased the survival of transplanted patients (2). Regardless of the undisputed appeal of heart transplantation, we are currently facing a significant reduction in the number of donors due to changing demographic and social circumstances (3).

In recent years, in order to overcome the rapidly shrinking donor pool, as well as in an attempt to increase the population of HF patients eligible for treatment, we have witnessed important developments in the field of mechanical circulatory support devices (MCS) (4). These new devices stabilise acutely decompensated HF patients and facilitate recovery of organ dysfunction, allowing the physicians to perform a complete pre-transplant assessment. On some occasions MCS can be a bridge to recovery in cases where revascularization or structural interventions are performed. In all other cases MCS works as a bridge to heart transplantation or indeed as destination therapy (durable LVADs) due to the huge disparity between potential heart transplant recipients and donors (Fig 3) (5). MCS can also function as a bridge to decision, particularly in those patients where the neurological status is unclear or other conditions such as malignancy, diabetic complications etc, that may contradict heart transplantation (6).

MCS devices can be divided in short-term and long-term. In the former group, the more commonly used percutaneous left ventricular assist device (pVAD) is the Impella microaxial pump family. This can be implanted either percutaneously (Impella 2.5, Impella CP, Impella RP) or surgically (Impella 5.0) (7).

In the long-term MCS group, the more readily used devices are the left ventricular assist devices (LVADs) (Heartmate™, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL and HeartWare™, Medtronic, Minneapolis, MN) and less so the total artificial heart.

Harefield Hospital is a busy quaternary centre in Greater London, UK, with consolidated experience in cardiothoracic transplantation and the use of short-term and long-term MCS

devices (35 heart transplants, 65 lung transplants, 40 durable LVADs, 4 TAH and 35 Impella devices performed per year).

This thesis reports the collective of results from retrospective analysis of clinical, haemodynamic and biochemical data from patients treated at Harefield Hospital between 2015 and 2020 and published in international peer review journals.

The main section that are covered in this Thesis are:

- e. Review and report on the indications and outcomes of the Syncardia TAH®, assess its utility in patients with challenging cardiac tumours and outcomes from a novel strategy of anticoagulation monitoring, using anti-Xa Factor in patients that undergo implantation of a TAH.
- f. Review and report on the indications and outcomes of the Impella family of devices (Impella CP, Impella 5.0 and Impella RP) and analyse the impact of these devices on haemodynamics and end-organ function.
- g. Review and report on the impact that novel algorithm for safe LVAD explantation has to those patients who successfully had bridged to recovery.
- h. Review and report on the combined use of MCS in complex decompensated end-stage HF patients.

## **Conclusions.**

### **Syncardia® TAH:**

1. In our series, survival with the Total Artificial Heart in the medium-long term is limited, so we cannot currently recommend it as a target therapy.
2. The Total Artificial Heart has proven its usefulness in patients with no other options due to biventricular heart failure, rescuing them for possible heart transplantation.
3. The control of anticoagulant therapy in the Total Artificial Heart based on anti-Xa factor is more reliable and leads to fewer coagulation alterations with clinical repercussions.
4. Both kidney and liver function improve one month and two months after implantation.
5. The optimization of patients with the CardioMEMS device opens a new line of research to clarify which patients require initially isolated left ventricular assist device or biventricular support such as TAH.

### **Impella device family:**

1. The introduction of the Impella device in our centre has meant a positive change in the management of patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction or acute myocarditis and in the management of patients with acute deterioration of their chronic heart failure. The benefits from the use of the Impella device are more pronounced if the device is implanted early and at the initial stages of cardiogenic shock.
2. The Impella device has demonstrated its usefulness as a mechanism for optimizing patients for the next therapy (bridge to recovery, to LVAD or to HTx), with significant improvement in tissue perfusion and end-organ function.
3. The use of the right Impella device has been very useful as a minimally invasive temporary support of the right ventricle after the implantation of a LVAD, leading into improved survival.

### **LVAD Device explant conclusions:**

1. Protocolizing the explantation of LVAD has allowed us to identify those patients that can be weaned from the LVAD support and have an unsupported, good long-term survival.
2. During the explantation of LVADs, a minimally invasive approach that avoids re sternotomy, allows the complete explantation of the LVAD with less risk of bleeding and ventricular failure.

### **Combined use of ventricular assist devices:**

1. Comprehensive treatment of patients with biventricular failure be only achieved with appropriate, advanced levels of technical and physiological knowledge for a wide range of different cardiac or cardio-respiratory support devices, which is only available at tertiary, subspecialised Units like the Harefield Hospital.
2. The greatest challenge is to define both the appropriate timing of implantation and the optimal device that can facilitate weaning, and thus achieve the recovery.
3. The combined use of ventricular assist devices represents a real challenge for the physicians involved with their management, as variable flows and different anticoagulation protocols have to be combined in the same patient.

## **ÍNDICE**

<b>1. Introducción: el problemático manejo de la ICC refractaria. ....</b>	<b>30</b>
<b>2. Papel del ventrículo derecho en la ICC terminal .....</b>	<b>38</b>
<b>3. Historia del tratamiento de la IC refractaria .....</b>	<b>42</b>
3.1 Dispositivos de asistencia ventricular. ....	47
3.1.1 Dispositivos de soporte circulatorio izquierdo de corta duración.....	48
3.1.2 Dispositivos de soporte circulatorio izquierdo de larga duración. ....	51
3.1.3 Dispositivos de asistencia ventricular para el ventrículo derecho. ....	53
3.2 Pacientes infantiles y con diagnóstico de cardiopatía congénita. ....	55
<b>4. Asistencia biventricular o corazón artificial total.....</b>	<b>59</b>
4.1 Indicaciones corazón artificial total. ....	62
4.2 Corazón artificial total Syncardia® (14).....	63
4.3 Comparación entre corazón artificial total y asistencias biventriculares.....	68
<b>5. Justificación del presente trabajo de investigación. ....</b>	<b>71</b>
<b>6. Objetivos. ....</b>	<b>73</b>
6.1 Objetivo principal.....	73
6.2 Objetivos secundarios.....	73
<b>7. Métodos. ....</b>	<b>74</b>
<b>8. Resultados y discusión. ....</b>	<b>77</b>
8.1 Índice de artículos publicados. ....	77
8.2 Experiencia con el Syncardia® TAH. ....	79
8.2.1 Artículos sobre Syncardia® TAH. ....	79
8.2.2 Resultados con el Syncardia® TAH. ....	88
__8.2.2.1 Supervivencia. ....	95
__8.2.2.2 Complicaciones.....	97
__8.2.2.3 Función renal. ....	100
__8.2.2.4 Estudios de corazón artificial total con dispositivo Syncardia. ....	104
8.2.3 Uso del cateterismo derecho y otros dispositivos para medir la presión de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares. ....	106
8.2.4 Syncardia® y tumores cardíacos. ....	109
8.2.5 Discusión. ....	113
8.2.6 Reflexión. ....	121
8.3 Experiencia con el resto de dispositivos de Asistencia Ventricular Mecánica. ....	125
8.3.1 Familia de dispositivos Impella®. ....	125
8.3.2 Dispositivos de asistencia ventricular a largo plazo: resultados de series de explantos.....	161

8.3.3 Uso combinado de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria .....	175
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>181</b>
9.1 Syncardia® TAH: .....	181
9.2 Familia de dispositivos Impella: .....	181
9.3 Conclusiones explante de dispositivos: .....	182
9.4 Uso combinado de dispositivos de asistencia ventricular: .....	182
<b>10. Referencias .....</b>	<b>184</b>



## **Índice de figuras y tablas.**

### **FIGURAS.**

**Figura 1:** Evolución de la edad de los donantes cardíacos. Memoria Corazón 2019, ONT.

**Figura 2:** Evolución de las causas de muerte de los donantes en España. Memoria Corazón 2019, ONT.

**Figura 3:** Estrategias de implante por año (BTT: puente al trasplante; BTD: puente a la decisión; Destination therapy: terapia de destino).

**Figura 4:** Pacientes en lista de espera cardíaca a final de año (números absolutos) y porcentaje de activos a final de año del total de pacientes en lista. Memoria Corazón 2019, ONT.

**Figura 5:** Tiempo en lista de espera cardíaca (días). Memoria Corazón 2019, ONT.

**Figura 6:** Representación de resultados competitivos para implantes de dispositivos de asistencia ventricular izquierda.

**Figura 7:** Corazón artificial de Vladimir Petrovich.

**Figura 8:** Clasificación de los perfiles del registro Intermacs de Sánchez-Enrique et al.

**Figura 9:** Dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo.

**Figura 10:** Diagrama que indica los implantes de dispositivos registrados en la base de datos de Intermacs de la “The Society of Thoracic Surgeons”.

**Figura 11:** Esquema de los distintos tipos de asistencia mecánica circulatorio para el fallo agudo del ventrículo derecho.

**Figura 12:** Evolución de la lista de espera de forma anual en España.

**Figura 13:** Componentes corazón artificial total Syncardia®.

**Figura 14:** Dispositivos de asistencia biventricular. BiVAD Heartware™, Thoratec, Levitronix Centrimag™, Syncardia® TAH.

**Figura 15:** Diagnóstico en el momento de implantación del TAH.

**Figura 16:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para todos los pacientes con TAH.

**Figura 17:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para todos los pacientes trasplantados después de la implantación del TAH. El cuadro pequeño muestra la curva de supervivencia de los primeros 30 días después del trasplante cardíaco.

**Figura 18:** El diagrama muestra la variabilidad en la hemoglobina libre en plasma durante los primeros 6 meses posteriores a la implantación del TAH. La barra roja muestra el nivel a partir del cual consideramos hemólisis (hemoglobina libre en plasma > 0,5  $\mu\text{mol/l}$ ).

**Figura 19:** Resultados de la función renal.

**Figura 20:** Tendencia de mejora de los valores de creatinina durante los primeros 2 meses posteriores a la implantación de TAH. La barra roja se fija en 120  $\mu\text{mol/l}$ .

**Figura 21:** Muestra la ubicación del sensor implantable de monitorización remota de la presión arterial pulmonar.

**Figura 22:** Descripción general del estudio: factibilidad y valor clínico de la monitorización de la presión de la arteria pulmonar con el dispositivo CardioMEMS™ para optimizar y guiar el tratamiento en pacientes con HeartMate 3™.

**Figura 23:** Edad media del donante por ubicación.

**Figura 24:** Supervivencia con curva Kaplan-Meier (Trasplantes cardíacos: Enero 1992 – Junio 2017).

**Figura 25:** Dispositivo ReinHeart TAH GmbH.

**Figura 26:** Dispositivo Bivacor.

**Figura 27:** Supervivencia según la clasificación de shock cardiogénico de la “Society for Cardiovascular Angiography and Intervention” (SCAI).

**Figura 28:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para todos los pacientes a los que se les explantó una LVAD.

## **TABLAS.**

**Tabla 1:** Características demográficas preoperatorias de los pacientes con TAH.

**Tabla 2:** Características demográficas preoperatorias de los pacientes con TAH.

**Tabla 3:** Indicaciones de implantación del TAH.

**Tabla 4:** parámetros ecocardiográficos y cateterismo derecho.

**Tabla 5:** Parámetros sanguíneos preoperatorios.

**Tabla 6:** Comparaciones por pares entre los valores sanguíneos basales y el primer mes posterior a la implantación de TAH.

**Tabla 7:** Comparaciones por pares entre los valores sanguíneos basales y el segundo mes posterior a la implantación de TAH.

**Tabla 8:** Complicaciones postoperatorias.

**Tabla 9:** Comparaciones por pares entre los valores basales de LDH y los valores a los 30, 60, 90, 120 y 180 días post-implantación del TAH.

**Tabla 10:** Resultados generales de los pacientes con TAH.

**Tabla 11:** Comparaciones por pares entre los valores basales de la tasa de filtración glomerular y los valores a los 30, 60, 90, 120 y 180 días post-implantación del TAH.

**Tabla 12:** Comparación de diferentes estudios con el uso del corazón artificial total.

**Tabla 13:** Muestra las características demográficas de nuestros pacientes.

**Tabla 14:** Comparación de costes estimados entre trasplante cardíaco y corazón artificial total.

**Tabla 15:** Mejora hemodinámica y de los órganos diana; disminución de los requerimientos inotrópicos antes y después de la implantación de Impella.

## **1. Introducción: el problemático manejo de la ICC refractaria.**

La insuficiencia cardíaca y/o cardíaca (8) (IC) es una de las causas más importantes de morbimortalidad en el mundo entero.

Hoy en día tanto la incidencia como la prevalencia de insuficiencia cardíaca crónica siguen aumentando con el envejecimiento de la población, lo que sugiere que los pacientes tienen una mayor supervivencia (1). Esta patología disminuye tanto la calidad como la cantidad de vida de los pacientes además de producir una inmensa carga sanitaria y económica a nivel mundial convirtiéndolo en un problema de salud pública (9).

La cirugía cardíaca aplicada a la insuficiencia cardíaca avanzada ha evolucionado significativamente en los últimos 50 años. Las intervenciones terapéuticas actuales precisan de una valoración adecuada de la disfunción cardíaca y selección correcta del paciente. Para ello se realizan todo tipo de tests de viabilidad miocárdica para determinar las posibilidades quirúrgicas ya sean mediante cirugía cardíaca convencional, dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (AMC) o trasplante cardíaco (TxC).

Aunque hoy en día el trasplante cardíaco sigue siendo el “gold estándar” para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal, los avances en los dispositivos de soporte mecánico circulatorio, ofreciendo una cirugía más eficiente y de menor riesgo, están posibilitando el cambio de trayectoria en este creciente dilema terapéutico (4).

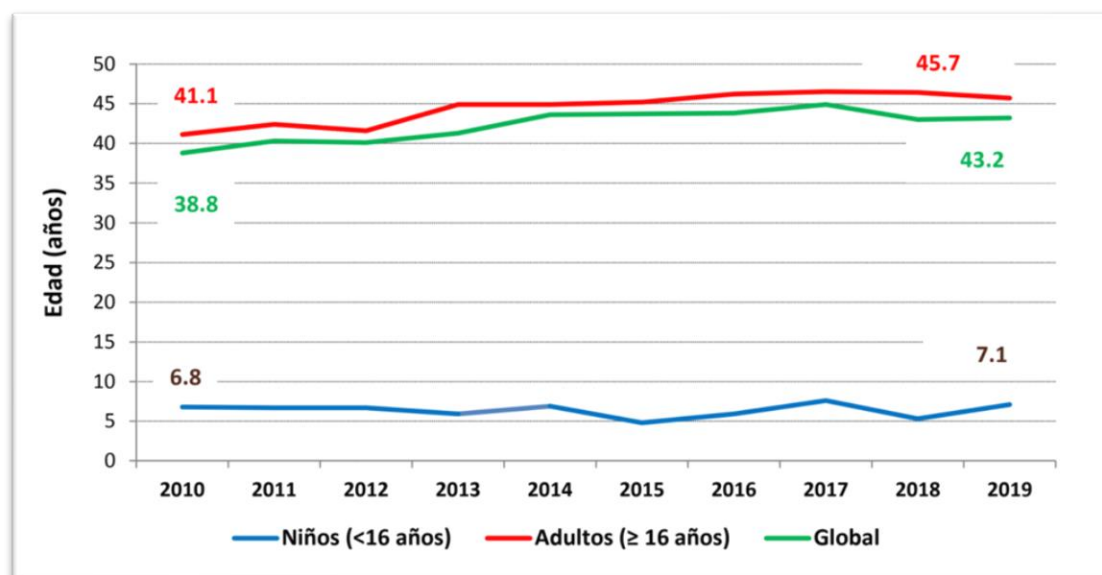
Los primeros años de la era del trasplante cardíaco y la evolución hacia el desarrollo de un corazón artificial son y serán siempre una de las etapas más fascinantes a la vez que controvertidas de la medicina y cirugía moderna.

Tras unos primeros años de fracaso en los números y resultados, el **trasplante cardíaco** despegó gracias al desarrollo de la terapia inmunosupresora que aumentó significativamente la supervivencia de los pacientes trasplantados (2).

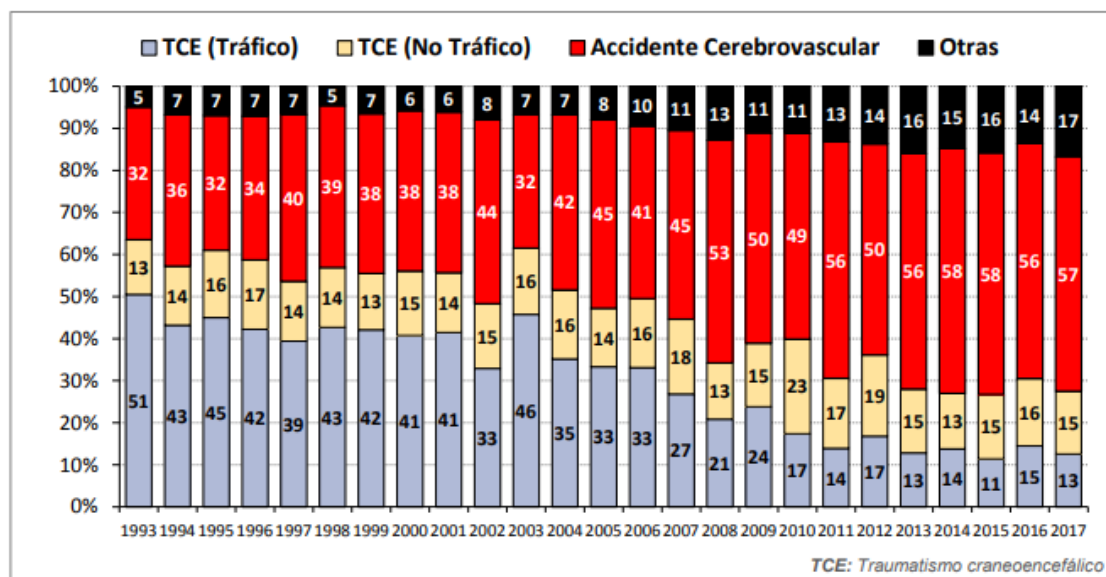
Sin embargo, actualmente nos enfrentamos a una reducción significativa en el número de donantes. Este hecho no es más que una limitación para el tratamiento de pacientes en insuficiencia cardíaca cuyo porvenir empeoraría dramáticamente conduciendo a numerosos futuros ingresos hospitalarios por descompensación de su patología y posible muerte en lista de espera de trasplante.

Llama la atención no solo la reducción del número de donantes sino también el cambio en el perfil de los mismos. En cuanto a la edad, se observa un aumento llamativo de la edad media de los donantes cardíacos en los últimos 25 años (3). Por otro lado, la causa de muerte de los donantes también ha sufrido un cambio significativo en el que se aprecia que los donantes con traumatismo craneoencefálico (TCE) como causa de la muerte se han reducido de un 51% a un 13% mientras que los donantes debido a accidente cerebrovascular (ACV) han pasado de ser un 12% a un 57% (3) (Fig 1).

Estos dos factores contribuyen no solo a la escasez de órganos sino a un empeoramiento en la calidad de los mismos, dado que se trata de donantes de edad más avanzada y con más comorbilidades (Fig 2).



**Figura 1:** Evolución de la edad de los donantes cardíacos. Memoria Corazón 2019, ONT

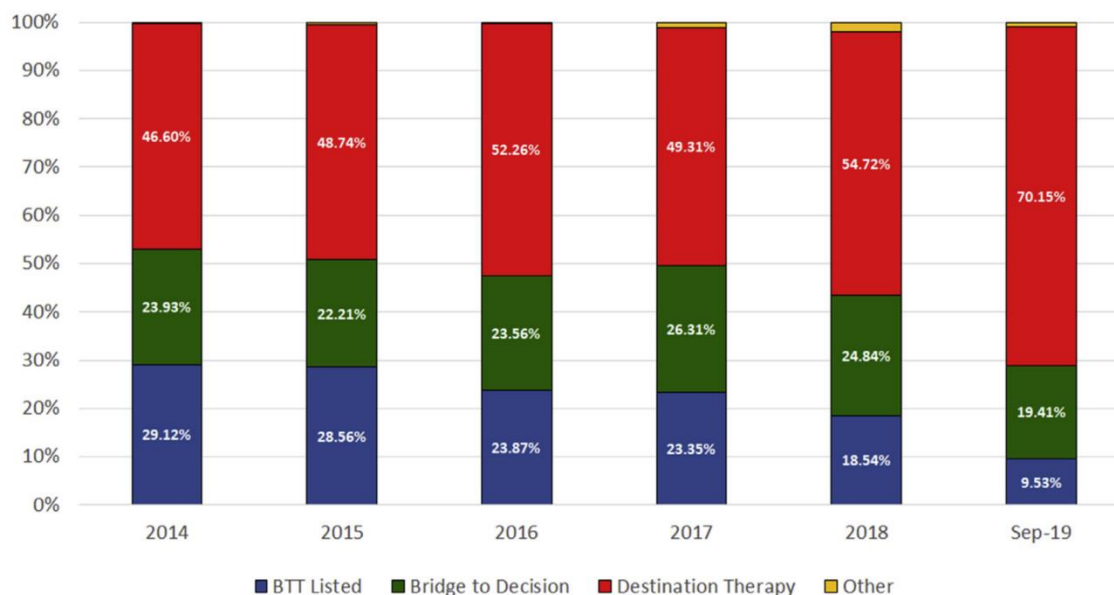


**Figura 2:** Evolución de las causas de muerte de los donantes en España. Memoria Corazón 2019, ONT.

Actualmente se están planteando otras estrategias para aumentar el número de órganos disponibles. En algunos países se ha comenzado el trasplante de corazón de donantes en asistolia o donación tras muerte circulatoria por sus siglas en inglés DCD (Donation after Circulatory Death) (10). Con el uso de este tipo de donantes, no solo se consigue evitar el daño tisular que sufren los órganos por la liberación extrema de catecolaminas que tiene lugar durante la muerte cerebral, sino que también se aumenta el *pool* de corazones disponibles. Sin embargo, esta práctica ha suscitado diversos problemas éticos debido a la técnica de extracción utilizada y al tiempo que se debe esperar desde que el paciente entra en asistolia hasta poder certificar la muerte del mismo (11).

Para combatir esta restricción en el número de donantes, así como aumentar la población de pacientes en IC susceptibles de recibir tratamiento, en los últimos años hemos sido testigos de un importante desarrollo del campo de las **asistencias mecánicas circulatorias**. Estos nuevos dispositivos nos aportan tiempo para la decisión y para la valoración completa del paciente, así como la posibilidad de recuperación funcional de otros órganos cuya disfunción contraindicaría un trasplante cardíaco. Las asistencias mecánicas circulatorias se han convertido en un recurso muy útil como puente al trasplante cardíaco, tan útil que, ante la

enorme diferencia entre potenciales receptores de trasplante cardíaco y donantes, se han convertido en una opción terapéutica como tal en lo que se ha venido a llamar terapia de destino (Fig 3).



**Figura 3:** Estrategias de implante por año (BTT: puente al trasplante; BTD: puente a la decisión; Destination therapy: terapia de destino) (12).

En la creciente epidemia de insuficiencia cardíaca el uso clínico de dispositivos de asistencia ventricular izquierda ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia a largo plazo de esta enfermedad devastadora. La generación actual de dispositivos disponibles en el mercado ofrece un perfil más pequeño que simplifica la implantación quirúrgica, un diseño que optimiza las características del flujo sanguíneo, con menos eventos adversos y una mayor durabilidad que sus predecesores. A pesar de esto, el riesgo de eventos adversos sigue siendo significativo. La selección adecuada de pacientes sigue siendo clave para obtener resultados óptimos (13).

El tipo de AMC a utilizar va a depender de la situación clínica del paciente, y esta viene definida por la clasificación “Intermacs” (Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support). Dentro de los dispositivos de AMC podemos distinguir dos grupos, los de corta y los de larga duración, cuyo uso vendrá condicionado por la situación clínica del paciente, comorbilidades y expectativa de vida a medio-largo plazo.

-Dispositivos de Asistencia Ventricular de Corta duración (DAVCD): quedan reservados para asistir a los pacientes en situación de shock cardiogénico, hemodinámicamente inestables y que necesitan ganar tiempo de cara a la estabilización para la siguiente terapia.

- Dispositivos de Asistencia Ventricular de Larga duración (DAVLD): se usan para los pacientes en situación de insuficiencia cardíaca avanzada durante un periodo de meses o años como puente al trasplante cardíaco, a la recuperación y en los últimos años se ha iniciado el uso de estos dispositivos como terapia de destino.

Las características y definiciones, así como indicaciones y técnica quirúrgica de ambos grupos serán explicadas en profundidad en los siguientes apartados.

Una parte importante de este trabajo de investigación se centrará en el corazón artificial total o “Total Artificial Heart” (TAH) en inglés. Los dispositivos de corta y larga duración en términos generales están indicados para el fracaso de uno de los ventrículos del corazón, mayoritariamente el ventrículo izquierdo.

Salvo el uso del “ECMO” veno-arterial (Extracorporeal Membrane Oxygenation/Oxigenación por membrana extracorpórea) que proporciona soporte cardíaco y respiratorio siendo capaz de sustituir por completo ambas funciones, el resto de estos dispositivos tienen la limitación de solo aportar soporte para uno u otro lado del corazón, lo cual da lugar a un grupo de pacientes con fallo ventricular derecho, pero no aptos para trasplante. Las opciones de asistencia mecánica circulatoria de larga duración en pacientes con fallo biventricular están limitadas a la implantación Berlin Heart biventricular, doble dispositivos intracorpóreos o corazón artificial total.

El **corazón artificial total** representa actualmente una de las terapias más aceptadas de larga duración para pacientes con necesidad de asistencia mecánica circulatoria biventricular como puente al trasplante cardíaco.

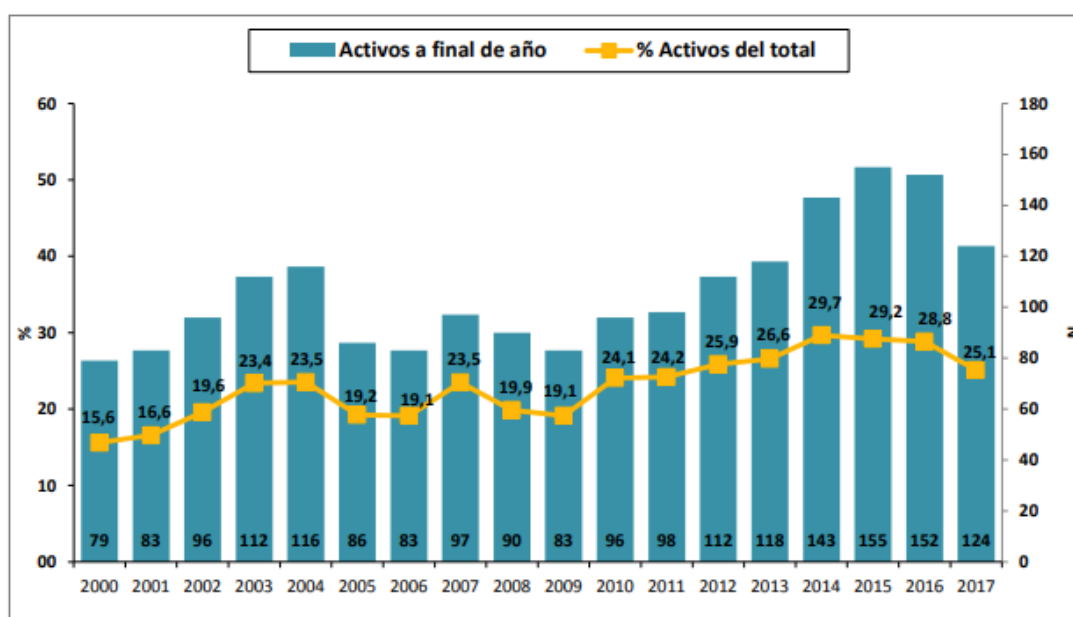


La implantación de este dispositivo requiere el explante de los ventrículos y válvulas nativas del paciente que son sustituidos por un corazón artificial neumático.

Consiste en 2 ventrículos de poliuretano con un volumen de eyección de 50 o 70 cm<sup>3</sup> según el tipo. Cada cámara dispone de 2 válvulas mecánicas, una de entrada y otra de salida, para direccionar y regular el flujo. Los ventrículos son activados neumáticamente a través de un *driveline* percutáneo conectado a una bomba externa (14).

Actualmente el corazón artificial total es una terapia establecida en Estados Unidos o Canadá y otros países europeos como Francia o Reino Unido, pero sin prácticamente recorrido en España. Ciertamente es que los números de donantes y trasplantes realizados en nuestro país son los más altos del mundo, sin embargo, es indudable que el número de trasplantes no cubre las necesidades del número de pacientes esperando en lista o en fallo biventricular agudo con necesidad de retrasplante.

Como se puede observar en la figura 4, en los últimos años, más de un 25% de los pacientes en lista no son trasplantados en el año en el que son incluidos en lista. De ellos, hasta un 20% sufrirán un empeoramiento clínico que les hará ser excluidos de la lista de espera mientras que hasta un 19% serán excluidos por contraindicación médica derivada del tiempo de espera (3).



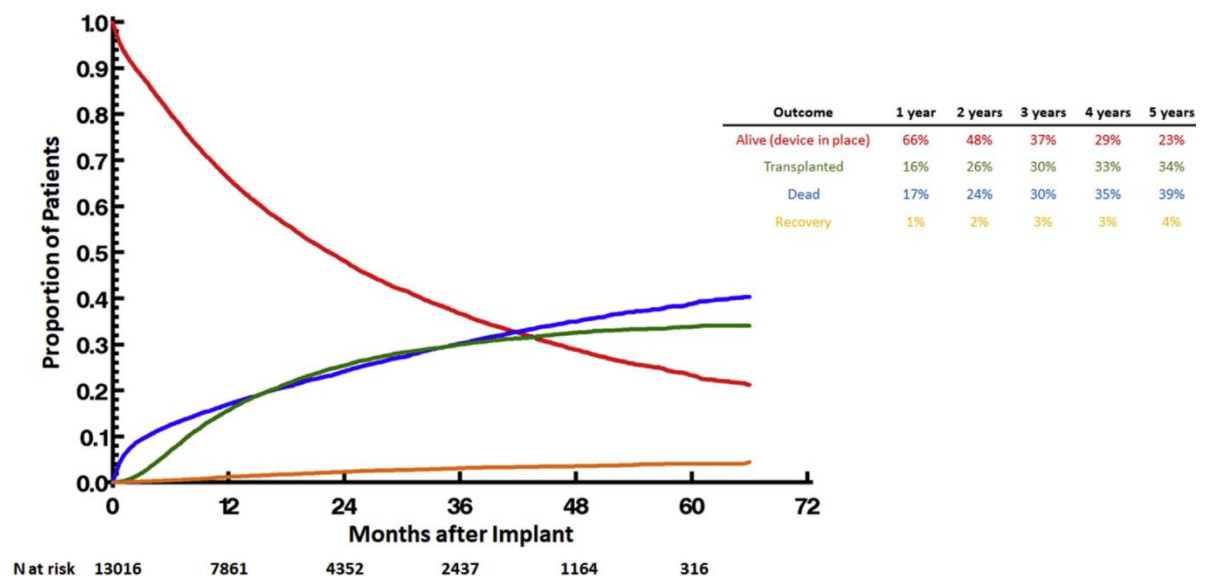
**Figura 4:** Pacientes en lista de espera cardíaca a final de año (números absolutos) y porcentaje de activos a final de año del total de pacientes en lista. Memoria Corazón 2019, ONT.

En la siguiente tabla se puede observar cómo la mediana de días de espera para un trasplante cardíaco sigue siendo alta en España (Fig 5).

AÑO	Pacientes en lista	Mediana (RIC)
2015	531	92 (25-216)
2016	527	95 (23-251)
2017	493	91 (21-256)
2018	530	63 (15-193)
2019	514	91(25-220)

**Figura 5:** Tiempo en lista de espera cardíaca (días). Memoria Corazón 2019, ONT.

Los hechos mostrados anteriormente llevaron al nacimiento de la **terapia de destino**. Ésta surge de varias cosas. En primer lugar, de la alta prevalencia de IC avanzada y del limitado *pool* de donantes. En segundo lugar, de la presencia de contraindicaciones absolutas o relativas de trasplante especialmente en pacientes añosos o con neoplasias o fallos de otros



**Figura 6:** Representación de resultados competitivos para implantes de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (12).

órganos y en tercer lugar a la mejoría de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con AMC (Fig 6).

El padre de esta terapia, Mark Slaughter, demostró que pacientes tratados como terapia de destino con dispositivos de asistencia mecánica ventricular izquierda de flujo continuo tenían una supervivencia del 58% a los 2 años del implante (5). Dadas las actuales limitaciones, sobre todo, en cuanto a disponibilidad de órganos y estancamiento global del trasplante cardíaco nace la necesidad de una terapia definitiva y alternativa para estos pacientes. La terapia de destino está indicada en pacientes con buena situación biológica en los que existen contraindicaciones o serias dificultades para acceder a un TxC (6).

El uso de corazones de donantes tras muerte circulatoria o donación en asistolia puede aumentar el *pool* y las posibilidades de aquellos pacientes que necesitan un trasplante cardíaco, sin embargo, con la creciente incidencia y prevalencia de IC, estos pueden no ser suficientes. Aunque el desarrollo de los DAVCD y DAVLD sea el futuro, su alto coste, las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas, el riesgo de infecciones debido al *driveline* al traspasar el dispositivo la membrana cutánea y las restricciones para, por ejemplo, bañarse, son las principales limitaciones para el desarrollo de su uso generalizado (15).

El concepto de corazón artificial total surge de la necesidad de asistir a pacientes con fracaso biventricular de cualquier tipo no aptos para TxC. Además de ser una terapia ya establecida para pacientes adultos, se está observando un creciente interés en su uso en la población pediátrica, así como en pacientes con cardiopatías congénitas complejas que actualmente llegan a la edad adulta.

Podemos decir que la introducción del corazón artificial total puede suponer la capacidad de tratar a pacientes, actualmente intratables, así como transformar pacientes no candidatos a trasplante en pacientes aptos para el trasplante cardíaco, por ejemplo, pacientes con tumores cardíacos malignos sin posibilidad de resección (16).

## **2. Papel del ventrículo derecho en la ICC terminal**

El estudio del corazón se ha centrado siempre en el ventrículo izquierdo (VI). No fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando aumentó el interés sobre el ventrículo derecho (VD), en aspectos como la hipertensión pulmonar, la cirugía de las cardiopatías congénitas y el infarto. En el comienzo de la década de los años 80, emergió el creciente interés con el desarrollo de nuevas técnicas de imagen, distintos abordajes quirúrgicos, mejora de la interpretación del infarto e isquemia del ventrículo derecho y una creciente investigación fisiológica de los parámetros hemodinámicos y de la interdependencia de ambos ventrículos (17).

Ya en las últimas décadas es cuando hemos sido testigos de los avances en ecocardiografía y resonancia nuclear magnética que han ampliado el estudio de la anatomía y fisiología del VD (18).

La disfunción del VD, se define como evidencia de una estructura o función anormal del VD, y se asocia con malos resultados clínicos independientemente del mecanismo subyacente de la enfermedad:

- pacientes con insuficiencia cardíaca crónica
- post cirugía cardíaca
- infarto agudo de miocardio
- cardiopatía congénita
- hipertensión pulmonar

Para distinguir la IC derecha de la disfunción del VD estructural, definimos la insuficiencia cardíaca derecha como un síndrome clínico con signos y síntomas resultantes de la disfunción del VD.

La insuficiencia cardíaca derecha es causada por la incapacidad del ventrículo derecho de soportar una circulación óptima en presencia de una adecuada precarga.

La IC derecha es un síndrome clínico complejo, que puede resultar de cualquier alteración estructural o funcional que altere la función sistólica o diastólica del VD. Los síntomas y signos

más importantes son edemas, sobrecarga del sistema venoso de retorno, disminución del gasto cardíaco, y arritmias auriculares o ventriculares.

Clásicamente, la disfunción del ventrículo derecho se ha atribuido a problemas del miocardio, sobrecarga ventricular derecha durante el ciclo cardíaco o incluso obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho. Sin embargo, hay estudios que sugieren que la función ventricular izquierda puede tener efecto en la función ventricular derecha. Esto se debe a la interdependencia ventricular, definida como las fuerzas que se transmiten de un ventrículo a otro a través del miocardio y del pericardio (19). Este fenómeno por el cual la alteración de la función de un ventrículo causa cambios en el llenado del otro ventrículo va a resultar crítico a la hora de decidir el tipo de soporte ventricular que necesita el paciente.

La implantación de una asistencia ventricular que va a trabajar de forma simultánea con ambos ventrículos va a tener un efecto tanto hemodinámico como mecánico que va a afectar a la función ventricular.

El fracaso crónico del VI va a causar insuficiencia mitral que conlleva la aparición de hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y aumento del volumen de eyección del VD. Como es sabido, la implantación de una asistencia ventricular izquierda va a disminuir las resistencias vasculares pulmonares aumentando el retorno venoso. Estos efectos van a ser compensados por un VD con buena función sistólica. En este escenario es rara la necesidad de soporte ventricular derecho concomitante. Sin embargo, si la insuficiencia cardíaca crónica va acompañada de presiones venosas centrales elevadas y presiones pulmonares bajas, es probable que haya cierta disfunción del VD.

Dada la configuración en serie del corazón derecho y el izquierdo, cualquier incremento de flujo en la circulación sistémica como consecuencia de la asistencia ventricular izquierda va a conllevar un incremento del retorno venoso y del gasto cardíaco del VD. Por eso mismo, el VD tiene que ser capaz de aumentar ese gasto cardíaco al menos en la misma cuantía que el volumen bombeado por la asistencia ventricular izquierda para conseguir un retorno adecuado al corazón izquierdo y a la asistencia ventricular izquierda.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica el flujo se va, al menos, a duplicar después la implantación de una asistencia ventricular izquierda. Por eso la disfunción ventricular derecha puede que solo se haga evidente tras la cirugía.

En este escenario agudo que es la implantación de una asistencia ventricular izquierda, la dependencia ventricular es determinante en la fisiopatología del fallo derecho. La descompresión del VI tras el implante de la asistencia ventricular izquierda va a aumentar el retorno venoso sistémico condicionando una sobrecarga del VD, una dilatación ventricular derecha, insuficiencia tricuspídea, desviando el septo interventricular hacia la izquierda y disminuyendo el volumen de eyección del VD. Esto va a tener un efecto directo de disminución de la contractilidad del VD. La dilatación del VD va a causar además un efecto de compresión pericárdica. Todas estas alteraciones disminuyen la distensibilidad y la precarga reduciendo progresivamente el gasto cardíaco.

La interdependencia ventricular juega un papel básico en el fracaso del VD. La disminución de la función ventricular izquierda disminuye la asistencia al VD lo que disminuye su presión sistólica y el volumen de eyección.

El grado de fallo derecho va a depender de la disfunción previa del VD, del grado de disminución de la poscarga del VD y de la presencia de isquemias regionales, sobre todo del septo interventricular.

Como resumen podemos decir que la función del VD es muy dependiente de la poscarga, pero también de la precarga, a las que se somete tras la implantación de AVI izquierdas con un aumento de flujo y mayor elevación de la presión pulmonar. (20).

La disfunción ventricular derecha tiene impacto en la supervivencia. Hasta en un 30% de los pacientes que se someten a la implantación de una asistencia ventricular izquierda va a desarrollar fallo ventricular derecho (21). Es básica la identificación precoz de aquellos pacientes con riesgo de fallo ventricular derecho de cara a decidir si el paciente necesita soporte derecho temporal o de larga duración en el momento del implante de una asistencia ventricular izquierda.

Los resultados de la asistencia ventricular mecánica, independientemente de la etiología, son claramente peores en el caso de pacientes con fallo biventricular. Esto se debe a los efectos deletéreos del fallo ventricular derecho en la perfusión global (22).

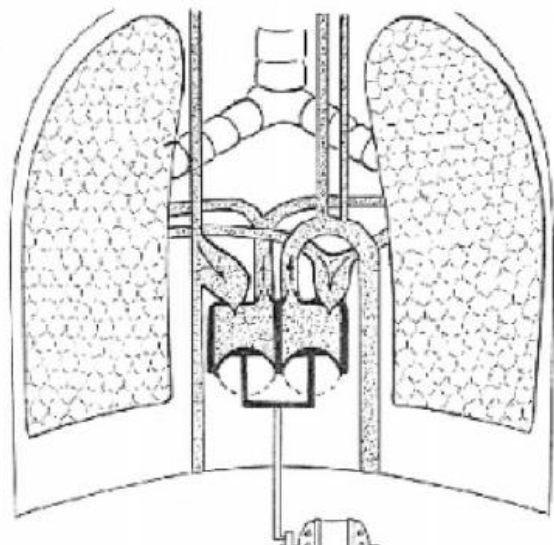
Los pacientes que requieren soporte mecánico circulatorio biventricular suponen una cohorte más enferma y crítica de pacientes que se va a ver afectada en los resultados a largo plazo influenciado por una muerte prematura. Según el cuarto registro anual de Intermacs, la necesidad de soporte biventricular está asociado con una marcada reducción de la supervivencia. Sin embargo, esta es mejor si la asistencia mecánica circulatoria es un corazón artificial total en vez de una asistencia biventricular (23).

El último registro anual de Intermacs identifica distintos factores de riesgo de mortalidad pre-implante del dispositivo de asistencia mecánica circulatoria (12). El mayor responsable de mortalidad temprana es la necesidad de soporte mecánico circulatorio para el ventrículo derecho. Identificando así la disfunción del VD como un predictor independiente de muerte (12, 24)

### **3. Historia del tratamiento de la IC refractaria**

*“Great spirits have always encountered violent opposition from mediocre minds”.*

Ya lo decía Albert Einstein. El poco conocido Vladimir Petrovich Demikhov (1916–1998) fue el padre y pionero del trasplante. Con sus extravagantes experimentos y sus primeras intervenciones, demostró al mundo que “todo era posible”.



**Figura 7:** Corazón artificial de Vladimir Petrovich

Con tan solo 18 años diseñó y construyó el primer corazón artificial implantable (Fig 7). Este dispositivo fue capaz de mantener la circulación de un perro, tras la escisión del corazón nativo, durante 5 horas y media. El sencillo aparato consistía en dos bombas diafragmáticas adyacentes que hacían la función de los 2 ventrículos. 2 cánulas venosas estaban conectadas a las aurículas y 2 cánulas arteriales a las arterias aorta y pulmonar (25).

Vladimir Petrovich Demikhov fue repudiado en su país y nunca obtuvo suficiente reconocimiento a su carrera y a sus pioneras intervenciones.

Los primeros datos sobre corazones artificiales modernos datan de 1957 durante la administración Kennedy en Estados Unidos. Sin embargo, diferentes centros a lo largo del país, así como algunos programas de investigación en la Alemania Occidental y en la Unión Soviética concentraron sus esfuerzos en trabajar y mejorar los diseños, la biocompatibilidad y durabilidad de los materiales y la mejora de resultados con un extenso trabajo de campo y experimentación con animales (26).

El desarrollo del primer corazón artificial total se lo debemos al doctor William Kolff. Este médico holandés, junto con sus pupilos, entre ellos Tetsuzo Akutsu, diseñaron y usaron con



éxito el primer corazón artificial consiguiendo así mantener la circulación de un perro durante 90 minutos (27).

Tan solo una década después, en 1967, Christiaan Barnard realizaba en Sudáfrica el primer trasplante de corazón en humanos. Este hito en la medicina levantó gran entusiasmo, que sería posteriormente empañado debido a los malos resultados en la primera era postrasplante cardíaco (28).

En 1969 Denton Cooley y Domingo Liotta, pupilo del anteriormente citado Dr. Kolff, realizaron el primer implante de un corazón artificial en humanos. Para ello usaron el "Liotta Heart" en un paciente de 47 años que tras una cirugía de ventriculoplastia remodeladora no pudo ser destetado de la circulación extracorpórea. Las primeras horas fueron un éxito en lo que a soporte hemodinámico se refiere, sin embargo, el paciente rápidamente desarrollo hemólisis y fracaso renal agudo lo que le abocó a un TxC urgente a las 64 horas del implante del corazón artificial total. El paciente falleció tan solo 32 horas tras el trasplante debido a una agresiva sepsis por *Pseudomonas* (29).

La década de los 70 se caracterizó por un importante avance y desarrollo en el marco de la terapia inmunosupresora y con ello de los resultados inmediatos del trasplante cardíaco. Cabe destacar la introducción de la *ciclosporina* en el arsenal terapéutico del TxC en 1972 lo que supuso un antes y un después. La utilización de la ciclosporina demostró ser un gran avance que ayudó a transformar el estado del trasplante de corazón y pulmón de un estatus casi experimental a una terapia establecida y validada. La ciclosporina inhibe la fase temprana de la activación de las células T y, por lo tanto, de la respuesta aloinmune. Resultó ser muy eficaz en la profilaxis contra el rechazo agudo, pero su uso se ha visto limitado por la toxicidad renal relacionada con la dosis. En consecuencia, generalmente se ha utilizado en regímenes que lo combinan con otros agentes inmunosupresores con el objetivo de prevenir el rechazo agudo y minimizar la toxicidad. Durante muchos años, la "terapia triple" con ciclosporina, azatioprina y corticosteroides fue el régimen más utilizado para el trasplante de corazón (30).

Norman Shumway y el grupo de Stanford publicaron unos resultados muy prometedores: la supervivencia a 1 año del trasplante cardíaco mejoró del 63% en 1980 al 83% en 1985 (31).

El segundo implante de corazón artificial en humanos lo llevo a cabo Denton Cooley en 1981. Para ello utilizó el dispositivo Akutsu III, diseñado por el pupilo de Kolff. El paciente era un varón de 36 años con shock postcardiotomía tras una cirugía de revascularización miocárdica. Entre las complicaciones inmediatas cabe destacar el fracaso renal e hipoxia severa debido a la obstrucción del drenaje pulmonar izquierdo requiriendo ECMO veno-venoso. El paciente fue trasplantado a las 55 horas, pero falleció una semana después por sepsis (32).

Tras estos dos primeros implantes, los resultados no eran esperanzadores y se decidió que el corazón artificial total debía ser restringido para implantar únicamente en aquellos pacientes que no eran candidatos a trasplante cardíaco.

El conocido modelo Jarvik-7 fue el que cambió el curso de la mala fama del corazón artificial total. Este dispositivo fue desarrollado por Robert Jarvik a partir del modelo patentado por Paul Winchell. Lo más novedoso de este nuevo dispositivo era el material de recubrimiento interno de los ventrículos, hecho de un poliuretano más compatible con la sangre que permitía un flujo más homogéneo. En 1982, De Vries lo implantó en el doctor Barney Clark de 61 años, un dentista con cardiopatía no isquémica, arritmias ventriculares refractarias a tratamiento y disfunción multiorgánica (33). Tras recibir 112 días de soporte hemodinámico y un periodo postoperatorio plagado de complicaciones incluyendo traqueotomía, reemplazo del ventrículo izquierdo por rotura de la prótesis en posición mitral, infarto cerebral y sangrado, Clark falleció por una colitis pseudomembranosa.

Una vez más, el uso de los corazones artificiales volvía a dar que hablar, y se abrió el debate ético sobre el límite de la experimentación con humanos, a pesar del expreso deseo del Dr. Clark de entregarse al beneficio de la ciencia. Como escribieron Joyce et al en un artículo publicado posteriormente: *"(...) It is for these reasons that the entire University of Utah Medical Center staff feel great indebtedness to the patient and his family for demonstrating to the world the feasibility and the necessity for pursuing this device as a new therapy for end-stage heart disease"* (34).

Como era de prever, las mejoras progresivas en las terapias inmunosupresores dieron paso a una mejora espectacular de los resultados del trasplante cardíaco. Esto llevó a un abandono

progresivo del implante de corazones artificiales totales como terapia de destino y fueron relegados a terapia como puente a trasplante cardíaco.

En 1985 Copeland implantó un Jarvik 7 como puente al trasplante. El receptor era un varón de 25 años con cardiopatía no isquémica en lista de espera de trasplante que se deterioró con arritmias ventriculares refractarias a tratamiento médico. A los 7 días del implante el paciente sufrió un infarto cerebral, pero mejoró neurológicamente y fue trasplantado 2 días después. El paciente falleció a los 5 años y medio a causa de un linfoma (35).

Este hito dio lugar al ensayo clínico del CardioWest TAH que comenzó en 1993 y se completó en 2002 dando lugar a una publicación en 2004 con 81 pacientes a los que se les implantó un corazón artificial total (36).

Entre los criterios de inclusión encontramos:

- fracaso biventricular severo e irreversible
- candidatos a trasplante cardíaco
- en clase funcional NYHA IV
- con una superficie corporal entre 1,7-2,5 m<sup>2</sup>
- con un índice cardíaco menor a 2 l/min/m<sup>2</sup>
- con necesidad de inotrópicos

Los criterios de exclusión se limitaban a:

- la presencia de algún dispositivo de asistencia mecánica circulatoria
- resistencias vasculares pulmonares mayores de 640 dyn/seg/cm<sup>-5</sup>
- fracaso renal con necesidad de diálisis
- niveles de bilirrubina mayores de 5mg/dl
- más de 10% de anticuerpos citotóxicos

Este grupo de pacientes se comparó con un grupo control que cumplían los mismos requisitos de inclusión y exclusión pero que no recibieron ningún tipo de asistencia mecánica circulatoria. En cuanto a los resultados destaca una supervivencia del 79% hasta el trasplante

cardíaco en el grupo a estudio frente a un 46% en el grupo control. Así mismo la supervivencia a un año fue del 70% en los pacientes con corazón artificial total frente a un 31% en el grupo control. Los autores concluyen, por tanto, que el implante del corazón artificial total fue un dispositivo que permite “puentear” a los pacientes para trasplante cardíaco, mejora la supervivencia de este grupo de pacientes y permite su estabilización de cara a la espera de un corazón.

El dispositivo evolucionó y su nombre cambió de Symbion TAH a CardioWest TAH y, recientemente a SynCardia® t-TAH (37).

En 2004 la FDA aprobó el uso del CardioWest TAH, haciéndolo así el primer y hasta la fecha único corazón artificial total aprobado en Estados Unidos: *“This device is indicated for use as a bridge to transplant in cardiac transplant-eligible candidates at risk of imminent death from biventricular failure. Also, the temporary CardioWest Total Artificial Heart (TAH-t) is intended for use inside the hospital”* (38).

Otros tipos de corazones artificiales son AbioCor de la compañía AbioMed. Inicialmente fue rechazado por la FDA en 2005 pero fue posteriormente aprobado para uso compasivo como terapia de destino en 2006. Sin embargo, solo fue implantado en un hombre de 76 años (39). El otro modelo aún en fase de ensayo clínico es el dispositivo CARMAT™, apadrinado por el cirujano francés Alain Carpentier (40).

### 3.1 Dispositivos de asistencia ventricular.

Actualmente más de 26 millones de personas en todo el mundo presentan fallo cardíaco (41). En los últimos años se ha evidenciado que el uso de asistencias mecánicas circulatorias ha disminuido tanto la morbilidad como la mortalidad en este vasto grupo de pacientes.

En junio de 2006 se publicó la escala clínica “Intermacs”. Esta escala se creó para evaluar el pronóstico de aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, que se encuentran en situación crítica y que requieren un trasplante cardíaco de manera urgente. Se trata de un registro multicéntrico a nivel mundial sobre soporte mecánico circulatorio. Esta clasificación establece siete niveles en función de la gravedad del estado clínico del paciente y predice así un pronóstico en pacientes que se someten al implante de un dispositivo de asistencia ventricular (42).

#### PERFILES DEL REGISTRO INTERMACS.

Perfiles del Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

Perfil	Descripción del perfil	Características	Tipo de ACM
1	Shock cardiogénico crítico	Hipotensión con peligro para la vida y escalamiento rápido del soporte con fármacos presores, con hipoperfusión de órganos cruciales confirmada a menudo por un empeoramiento de la acidosis y la concentración de lactato	DAV de corta duración o ECMO-VA
2	Deterioro progresivo (a pesar de fármacos inotrópicos)	Paciente con un deterioro de la función orgánica a pesar del soporte inotrópico intravenoso, que puede manifestarse por un empeoramiento de la función renal, depleción nutricional e incapacidad de restablecer el equilibrio de volumen. Describe también un deterioro en los pacientes que no toleran el tratamiento inotrópico	DAV de corta duración o DAVLD
3	Estable pero con dependencia de inotrópicos	Paciente con estabilidad de la presión arterial, función orgánica, nutrición y síntomas con un soporte inotrópico intravenoso continuo (o con un dispositivo de asistencia circulatoria temporal o ambas cosas), pero que presenta fallos repetidos en los intentos de desconexión de la asistencia debido a una hipotensión sintomática recurrente o disfunción renal	DAVLD
4	Síntomas en reposo con tratamiento oral domiciliario (reingresador frecuente)	El paciente puede ser estabilizado en una situación próxima al volumen normal pero presenta diariamente síntomas de congestión. Las dosis de diuréticos suelen fluctuar en valores muy altos. Se debe considerar el uso de estrategias de tratamiento y vigilancia más intensivas, que en algunos casos pueden revelar un mal cumplimiento que podría comprometer los resultados de cualquier tratamiento. Algunos pacientes pueden oscilar repetidamente entre 4 y 5	DAVLD
5	No tolera el ejercicio (confinado en casa)	Paciente que se encuentra cómodo en reposo pero que no puede realizar actividad alguna y vive predominantemente o está confinado en la casa	Se podría considerar el uso de DAVLD
6	Capacidad de ejercicio limitada	Paciente que se encuentra cómodo en reposo, sin signos de sobrecarga de líquidos, pero que es capaz de realizar cierta actividad ligera. Las actividades de la vida cotidiana le resultan cómodas y puede realizar actividades menores fuera del hogar, como visitar a amigos o ir a un restaurante, pero se produce fatiga a los pocos minutos o con cualquier ejercicio físico relevante	Se podría considerar el uso de DAVLD
7	Clase funcional NYHA III avanzada	Paciente que está clínicamente estable con un razonable nivel de actividad cómoda, a pesar de unos antecedentes de descompensación que no son recientes. Generalmente, este paciente puede caminar más de una manzana. Cualquier descompensación que haya hecho que esta persona necesite diuréticos intravenosos u hospitalización en el mes anterior debe hacer que se lo considere un paciente de perfil 6	No se considera un DAVLD

ACM: asistencia circulatoria mecánica; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; DAVLD: dispositivo de asistencia ventricular de larga duración; ECMO-VA: oxigenador extracorpóreo de membrana venoarterial; NYHA: New York Heart Association.

**Figura 8:** Clasificación de los perfiles del registro Intermacs de Sánchez-Enrique et al (15).

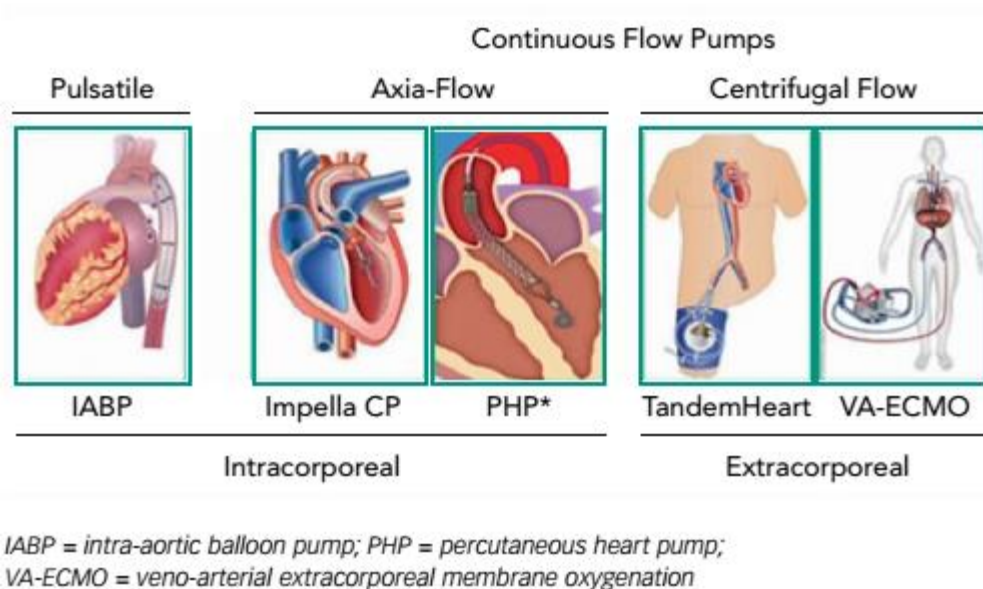
Las asistencias ventriculares izquierdas en adultos son una realidad en países occidentales, sobre todo en Estados Unidos. En los últimos 5 años, las asistencias centrífugas de flujo

continuo se han convertido en la tecnología dominante y la terapia de destino en la indicación de implante más común (12).

Sin embargo, también nos encontramos con un grupo de pacientes complejos con fallo cardíaco derecho, historia de cardiopatía congénita con cirugías previas o tumores cardíacos irresecables. Este conjunto de pacientes presenta en muchas ocasiones fallo biventricular y no son subsidiarios de una asistencia ventricular izquierda aislada. La opción del trasplante cardíaco tiene un riesgo muy alto de fracaso por lo que su inclusión en programas de trasplante es muy limitada. Este último grupo de pacientes requiere asistencias biventriculares complejas de cara a abordar no solo el fallo cardíaco izquierdo sino también el derecho.

A continuación, expondremos los distintos tipos de dispositivos de soporte circulatorio izquierdo y derecho tanto de corta como de larga duración.

### **3.1.1 Dispositivos de soporte circulatorio izquierdo de corta duración.**



**Figura 9:** Dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo de corta duración.

Las asistencias mecánicas circulatorias de corta duración se usan mayoritariamente para el tratamiento del shock cardiogénico en aquellos pacientes que están hemodinámicamente

inestables y necesitan un tratamiento de instauración rápida y efectivo para sobreponerse y sobrevivir a la situación aguda. Su uso ofrece diversas posibilidades, como puente a recuperación (shock postcardiotomía, miocarditis o shock post-IAM), puente a un dispositivo de larga duración o puente al trasplante cardíaco.

-*Balón de contrapulsación intra-aórtico* (IABP, por sus siglas en inglés: Intra Aortic Balloon Pump): se implanta de forma percutánea a través de la arteria femoral. Cuenta con un balón que se sitúa en la aorta descendente proximal justo por debajo de la salida de la arteria subclavia izquierda. El inflado del balón en diástole induce una mayor presión de perfusión diastólica en las arterias coronarias, mejorando la perfusión miocárdica, mientras que el desinflado activo en sístole descarga el corazón al disminuir la poscarga del ventrículo izquierdo. Es capaz de aumentar el gasto cardíaco en alrededor de 1 l/min.

-*Impella CP o 5.0*: Los dispositivos Impella® (Abiomed Inc, Danvers, MA, EE.UU.) son bombas intravasculares de flujo axial implantadas sobre un catéter, que se colocan a través de la válvula aórtica. En este caso hablaremos solo de los Impella izquierdos ya que hay un apartado dedicado exclusivamente al Impella RP o Impella derecho. Constan de una doble luz con dos motores, una luz distal situada en el ventrículo izquierdo que succiona sangre y la impulsa a través del dispositivo en la segunda luz que se encuentra en la aorta ascendente por encima de la válvula aórtica. Con ello se consigue mejorar el gasto cardíaco, así como una descarga del ventrículo izquierdo. Existen distintos tipos dependiendo del soporte y del lugar y técnica de implantación. En el artículo *“Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary centre”* (7) se puede encontrar una explicación detallada de sus indicaciones, implantación, complicaciones y manejo.

-Implante percutáneo: Impella 2.5 y CP. Se implantan de forma percutánea normalmente a través de la arteria femoral. Aportan un flujo de hasta 3,5l/min.

-Implante quirúrgico: Impella 5.0 y 5.5. Se implantan de forma quirúrgica a través de la arteria axilar. Son capaces de aportar un flujo de hasta 5l/min.

-*TandemHeart®*: (Cardiac Assist, Pittsburgh, PA, EE.UU.) utiliza una cánula colocada desde la vena femoral en aurícula izquierda a través del septo interauricular para drenar la sangre oxigenada y facilitando también la descarga del ventrículo izquierdo, reinfundiéndola en la aorta abdominal distal o en las arterias ilíacas a través una cánula implantada en la

arteria femoral, mediante una bomba centrífuga de flujo continuo que permite hasta 4l/min de soporte.

-*Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)*: es una técnica extracorpórea que es capaz de proporcionar de forma temporal soporte cardíaco y respiratorio a pacientes cuyos pulmones y corazón están gravemente dañados y no pueden desarrollar su función.

-*Centrimag Levitronix* ®: (Thoratec Corp, Pleasanton, CA, EE.UU.) es una bomba centrífuga, paracorpórea, con la peculiaridad de que funciona por levitación magnética. Permite asistencia ventricular izquierda, ventricular derecha o biventricular y se le puede intercalar un oxigenador en caso de problemas de oxigenación.



### **3.1.2 Dispositivos de soporte circulatorio izquierdo de larga duración.**

Cuando los pacientes con fallo cardíaco requieren una asistencia mecánica circulatoria, normalmente el primer paso es el implante de una asistencia mecánica circulatoria izquierda o “LVAD” por sus siglas en inglés (Left Ventricular Assist Device).

La preponderancia de las asistencias mecánicas circulatorias izquierdas de flujo continuo es innegable y se hizo más patente desde la aprobación por la FDA del dispositivo HeartMate II™ como puente para trasplante en 2008 y como terapia de destino en 2010, así como ocurriera con HeartWare™ en 2012 aprobada como puente a trasplante (26). Viendo las cifras de dispositivos de asistencias izquierdas implantadas por año (338 en 2007 y 2506 en 2013) comparadas con el número de corazones artificiales (22 a 66), podemos concluir, que a pesar del fracaso biventricular, el incremento del flujo sistémico aportado por una asistencia mecánica circulatoria izquierda es suficiente para mejorar la función renal, así como mantener una adecuada perfusión del resto del organismo.

Con más de 13000 implantes en tan solo 4 años (Fig 10), el campo de las asistencias ha evolucionado desde bombas pulsátiles a dispositivos de flujo continuo que son los más usados en la época moderna (43).

-Dispositivos de flujo pulsátil: ejemplos de dispositivos de flujo pulsátil son HeartMate XVE, Thoratec PVAD (Thoratec Corporation, Pleasanton, California, Estados Unidos), Novacor (WorldHeart, Oakland, California, Estados Unidos) y Berlin Excor (Berlin Heart, Berlín, Alemania) (44). Hoy en día, la mayoría de estos dispositivos están en desuso, salvo el Berlin Excor, usado mayoritariamente en la población pediátrica.

#### -Dispositivos de flujo continuo

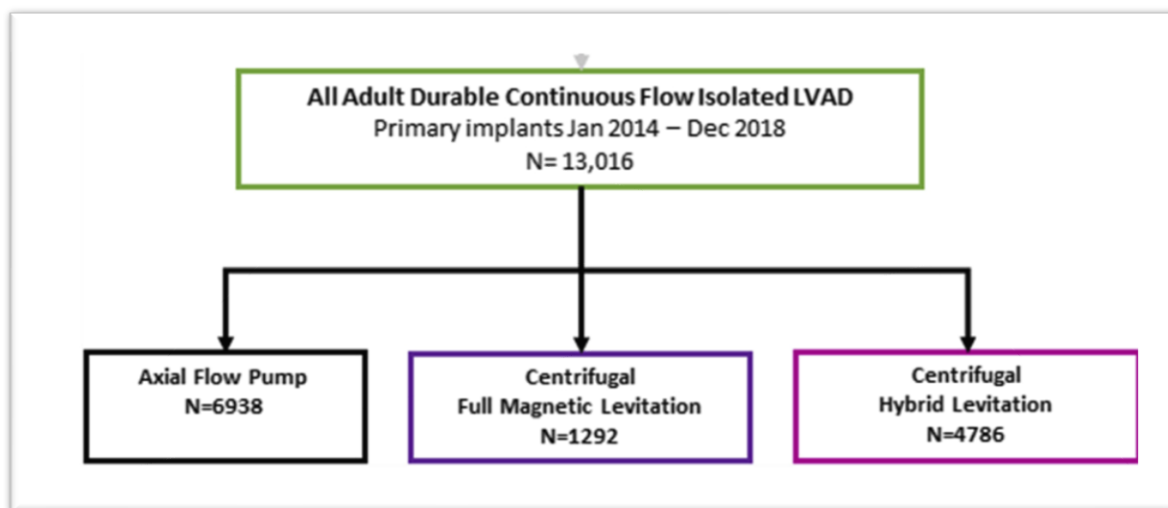
*-mecanismo axial*

*-mecanismo centrífugo*

*-levitación magnética híbrida*

*-levitación totalmente magnética*

Dentro de éstos últimos, surgieron 2 subclasificaciones distintas del diseño de flujo continuo: mecanismos axiales y centrífugos. Durante esta era, 2 dispositivos en particular, el dispositivo Heartmate II de flujo axial (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y el dispositivo HeartWare HVAD de flujo centrífugo (Medtronic, Minneapolis, MN) constituyeron la mayoría de los dispositivos implantados en todo el mundo. Sin embargo, la incorporación más reciente al campo de las AMC es un dispositivo de flujo centrífugo de nueva generación, el HeartMate III (Abbott Laboratories), que tiene un rotor de levitación totalmente magnéticamente y a la vez pulsatilidad artificial. A raíz del estudio Momentum (45) en el que el dispositivo de tercera generación demostró superioridad sobre el HeartMate II, se ha visto un aumento del número de implantes del dispositivo HeartMate III.



**Figura 10:** Diagrama que indica los implantes de dispositivos registrados en la base de datos de Intermacs de la “The Society of Thoracic Surgeons” (12).

### **3.1.3 Dispositivos de asistencia ventricular para el ventrículo derecho.**

En ocasiones la asistencia izquierda es insuficiente y es necesario asistir también al VD. El soporte al VD puede ser temporal como el Impella, ECMO o Protek Duo o permanente como incluir un dispositivo de larga duración para el VD como otra HeartMate o hemóliso. La otra opción de soporte permanente sería la implantación de un corazón artificial total.

Según el registro Intermacs, la principal causa de muerte durante el soporte de una asistencia mecánica circulatoria es el fallo ventricular derecho (4,8%) (23). Hasta un 3,4% de los pacientes mueren debido a insuficiencia cardíaca congestiva y un 2,8 debido a arritmias refractarias a tratamiento. Identificar al grupo de pacientes que se podrían beneficiar de soporte biventricular es clave dado que el soporte hemodinámico aislado del lado izquierdo no es suficiente.

El uso de DAV para el lado derecho está reservado para los pacientes con fallo agudo del VD refractario a tratamiento médico optimizado.

Hay un amplio rango de opciones desde dispositivos percutáneos hasta de implantación quirúrgica tanto de corta como de larga duración.

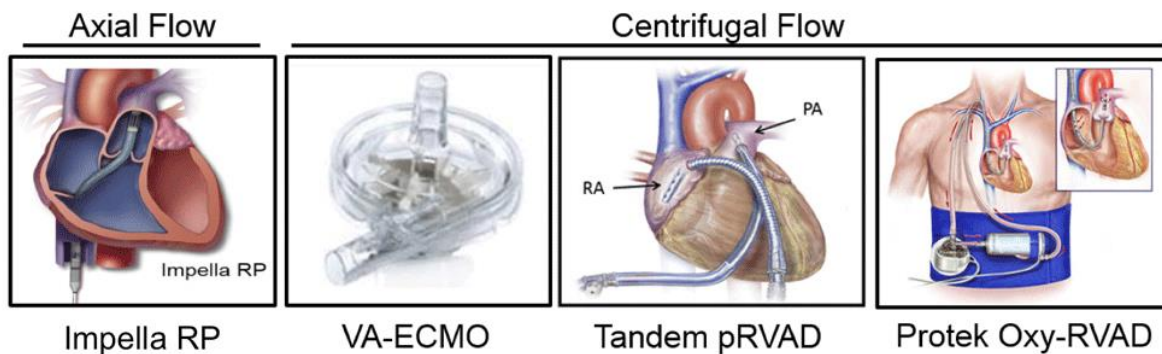
#### **-Dispositivos de implantación percutánea:**

*-ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea):* aporta soporte tanto cardíaco como respiratorio.

*-Protek Duo®:* es un dispositivo que utiliza una cánula que se implanta de forma percutánea en la vena yugular y que consta de dos luces, una proximal situada en la aurícula derecha y otra distal en la arteria pulmonar, aportando flujo sanguíneo de la aurícula derecha a la arteria pulmonar. Si hay problemas de oxigenación, también se le puede incorporar un oxigenador a la bomba.

*-Impella RP:* es una pequeña bomba que se implanta de forma percutánea a través de la vena femoral y consta también de dos luces. Una proximal situada en la vena cava inferior a la entrada de la aurícula derecha y otra distal en la arteria pulmonar. Es capaz de aportar un flujo de hasta 4 l/min. En el artículo *“Initial experience with Impella RP in a*

*quaternary transplant center”* (46) quedan explicadas las características, uso, indicaciones, técnica de implantación, complicaciones y manejo de esta bomba.



**Figura 11:** Esquema de los distintos tipos de asistencia mecánica circulatoria para el fallo agudo del ventrículo derecho (47).

#### Dispositivos de implantación quirúrgica:

- *Centrimag Levitronix*®: (Thoratec Corp, Pleasanton, CA, EE.UU.) es una bomba central de flujo continuo capaz de aportar flujo completo y que puede utilizarse como asistencia ventricular izquierda, derecha o biventricular.

- *RVAD-Heartware*™: no diseñada para el ventrículo derecho, el uso de DAVLD específicos para el ventrículo izquierdo se ha usado para tratar el fallo del ventrículo derecho. En el artículo llamado *“Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum-sparing technique”* (48) queda descrito su uso, manejo y explante.

### **3.2 Pacientes infantiles y con diagnóstico de cardiopatía congénita.**

La etiología de la insuficiencia cardíaca crónica en pediatría es extremadamente variada. El paradigma de extrapolar ensayos clínicos en adultos y avances tecnológicos para tratar la insuficiencia cardíaca en niños se ha convertido en un modelo no sostenible. El campo de la insuficiencia cardíaca pediátrica continúa avanzando con una atención más sólida dirigida por las guías y la creación inminente de una base de datos internacional dinámica y contemporánea (49).

Como el campo involucra una población de pacientes marcadamente heterogénea, es imperativo utilizar descriptores específicos pediátricos del impacto de la enfermedad. Los campos de la insuficiencia cardíaca pediátrica y la medicina de cuidados críticos continuarán evolucionando juntos a medida que los registros específicos de la infancia, las pautas de mejora de la calidad y la investigación conducirán a modelos de práctica que generen una terapia óptima para pacientes con insuficiencia cardíaca en el entorno de cuidados intensivos (50).

El mundo de la población pediátrica plantea el reto de los tamaños, que parece estar en camino de resolverse a corto-medio plazo con la aparición de dispositivos más pequeños.

Por otro lado, el mundo del congénito adulto, donde si existen dispositivos al ser pacientes con mayor superficie corporal, plantea otros problemas y el impedimento es a veces anatómico, como por ejemplo la presencia de VD sistémico, dextrocardias o múltiples intervenciones previas.

En septiembre de 2012 se inició el registro Pedimacs (Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support) siguiendo la línea del registro anual de adultos Intermacs en el que se analizan los pacientes con asistencia mecánica ventricular. Este registro pediátrico está enfocado a pacientes menores de 19 años. La población pediátrica es un grupo mucho más heterogéneo en lo que a tamaño, anatomía, indicaciones y tipos de dispositivos implantables se refiere. Además, se analizan los resultados y la supervivencia a largo plazo.

En el cuarto registro anual Pedimacs (51) se analizan un total de 1031 dispositivos en 856 pacientes de septiembre 2012 a diciembre 2019. Desde el tercer registro anual Pedimacs (52), en tan solo dos años se han duplicado tanto los pacientes como el número de dispositivos.

En cuanto al tipo de dispositivo cabe destacar que el corazón artificial total cuenta con la media de edad en el implante más elevada, 16.5 años, seguidos de las asistencias de larga duración de flujo continuo con una media de 13.2 años. Este hecho radica en el principal problema de las asistencias intracorpóreas, el tamaño. La interdependencia entre la edad y el tipo de dispositivos supone una gran limitación por la superficie corporal del paciente, haciendo a la población pediátrica vulnerable por el déficit de dispositivos de larga duración en tamaños no adultos.

Se implantó una asistencia biventricular en 115 (13.4%) pacientes de las cuales el 77.6% fueron paracorpóreas. El TAH Syncardia® se implantó únicamente en 6 (0.7%) demostrándose así la limitación que supone el tamaño de los pacientes y los dispositivos intracorpóreos.

Este registro también analiza la supervivencia. Los pacientes mayores de 11 años tienen unos resultados a largo plazo más favorables mientras que el grupo de menores de 1 año tienen una supervivencia a los 12 meses mucho menor (78% vs 59.5%). Cuando estratifican según el tipo de dispositivos, las asistencias paracorpóreas fueron más usadas en pacientes más pequeños mientras que las intracorpóreos predominan en el grupo de pacientes más mayores, con una mortalidad temprana menor y una supervivencia más elevada.

Asimismo, los pacientes con cardiopatías congénitas también tienen una supervivencia menor (53).

Los pacientes pediátricos son una cohorte de pacientes más dinámica que los adultos ya que el propio crecimiento va a hacer que necesiten diferentes tipos de asistencias ventriculares, debidos a los cambios en los requerimientos hemodinámicos. En los adultos, por el contrario, el cambio de dispositivo se suele deber a un fallo mecánico del mismo.

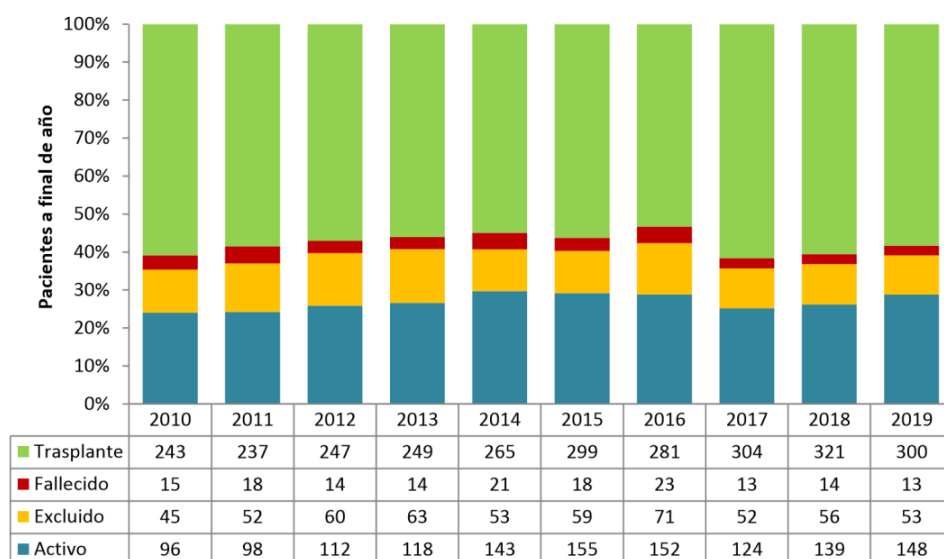
En cuanto a los efectos adversos, los accidentes cerebrovasculares con disfunción neurológica son más frecuentes en pacientes con dispositivos paracorpóreos ya sean de flujo pulsátil (15%) o de flujo continuo (14%), aunque la tasa general se ha reducido significativamente en comparación con registros previos gracias a un mejor y más agresivo manejo de la

anticoagulación (54). Este hecho y el dato de que la mortalidad es mayor en pacientes de menor edad y con asistencias paracorpóreas se relaciona una vez más con la interdependencia con la edad, ya que como se ha comentado anteriormente, este tipo de dispositivos se implanta en niños más pequeños debido a la ausencia de dispositivos intracorpóreos disponibles para estos tamaños de paciente.

En resumen, podemos decir que los niños más pequeños siguen siendo el principal problema concentrando una mortalidad y eventos adversos mayores que los adolescentes. La creciente incidencia de pacientes con cardiopatías congénitas que además sobreviven a la edad adulta se ha convertido en uno de los retos más importantes. Por lo tanto, nos enfrentamos a un horizonte en el que el mayor obstáculo sigue siendo la edad y tamaño del paciente, así como una anatomía compleja.

Como es sabido, el trasplante cardíaco es el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, pero al igual que en los adultos, la limitación en la disponibilidad de órganos pese al incremento en las políticas de donación sigue siendo la principal limitación.

Las asistencias mecánicas circulatorias han permitido que muchos niños sobrevivan en lista de espera hasta el trasplante cardíaco, a pesar de que, hoy en día, la población pediátrica sigue siendo la más afectada en cuanto a cifras de mortalidad en lista de espera de un órgano sólido (55).



**Figura 12:** Evolución de la lista de espera de forma anual en España (56).

Existen diversos estudios que están investigando en la creación de una asistencia biventricular intracorpórea disponible para niños más pequeños en los que las disponibles actualmente en el mercado no son adecuadas debido al tamaño.

Un ejemplo de ello es el prototipo de un corazón artificial total de flujo continuo siguiendo el modelo desarrollo por la Cleveland Clinic para adultos (57). Se trata de un dispositivo de asistencia biventricular intracorpóreo que haría las funciones de corazón artificial total y que podría ser implantado en niños con una superficie corporal mayor a 0,3 m<sup>2</sup>. Para ello, han reducido el modelo de adultos de la Cleveland Clinic en un 30% en todas las dimensiones consiguiendo así un dispositivo que es un tercio el de los adultos. Es capaz de aportar flujos de 1,5-4,5 litros/minuto y podría ser implantado en niños desde 5 hasta 50 kilos, dando paso después a los dispositivos actualmente disponibles para la población adulta. Aun se trata de un estudio experimental que ya ha realizado 4 implantes esperanzadores en corderos y que aún tiene que pasar por las fases de estudio de biocompatibilidad in vitro e in vivo, así como la regulación de flujo y presión a largo plazo. Sin embargo, podría ser una posibilidad futura para la población pediátrica.



#### **4. Asistencia biventricular o corazón artificial total.**

El uso de asistencias mecánicas circulatorias izquierdas ha aumentado significativamente en la última década de la mano de una mejoría tecnológica impulsada por la gran desproporción entre la limitada posibilidad de donantes y por el creciente número de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria al envejecimiento de la población. En cualquier caso, la disfunción biventricular sigue siendo un problema a pesar de las mejoras en los resultados gracias a las asistencias izquierdas de flujo continuo (58). Supone una patología que plantea un desafío mucho más complejo. A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la mortalidad sigue siendo elevada y no existe consenso en la modalidad de soporte biventricular que se debe utilizar en esta cohorte de pacientes.

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de pacientes con fracaso biventricular se reducen al corazón artificial total o a una asistencia biventricular de larga duración.

Se han utilizado asistencias biventriculares paracorpóreas o implantables (Thoratec), Heartware HVAD™, Heartmate II™ o Heartmate III como soporte biventricular (59).

Hay patologías que son indicación indiscutible de corazón artificial total. Entre ellas encontramos el fallo del injerto post-trasplante cardíaco, infarto de miocardio masivo ya sea agudo o crónico, comunicación interventricular adquirida inoperable, trombosis mural difusa, cardiopatías congénitas complejas, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva severa con resistencias vasculares pulmonares elevadas, tumoraciones o daños cardíacos intraoperatorios catastróficos.

Sin embargo, para el resto de patologías que generan disfunción biventricular existe controversia a cerca del dispositivo que debe usarse.

Las indicaciones del TAH son mucho más limitadas que las asistencias ventriculares izquierdas. En el primer estudio clínico publicado en 2004 por el grupo de Copeland et al. (36), los pacientes debían presentar fracaso biventricular irreversible. Además, debían ser pacientes elegibles para trasplante cardíaco, con una clase funcional IV de la New York Heart Association

(NYHA), unas dimensiones torácicas adecuadas que requerían soporte hemodinámico con fármacos vasopresores e inotrópicos o bien con asistencias mecánicas.

Respecto al tamaño, es cierto que el corazón artificial total de 70 cm<sup>3</sup> requiere unas dimensiones específicas como un diámetro anteroposterior de la cavidad torácica de 10 cm para poder acomodar el dispositivo y una superficie corporal entre 1,7-2,5 m<sup>2</sup>. Sin embargo, el nuevo dispositivo de 50 cm<sup>3</sup> se ha usado en pacientes pediátricos y en adultos pequeños aportando soporte circulatorio total y permitiendo su uso en pacientes con superficies corporales menores a 1,85 m<sup>2</sup>, ampliando así la ventana terapéutica al hacer posible dar soporte circulatorio a niños y adultos pequeños (14).

El corazón artificial total permite flujos mucho más altos que las asistencias univentriculares. Al ser una asistencia de flujo pulsátil, esto le aporta ciertas ventajas frente a los dispositivos de flujo continuo. El corazón artificial total, a diferencia de las asistencias univentriculares de flujo continuo es un sistema menos sensible al volumen y a la presión por lo que un aumento de la poscarga no va a afectar al volumen de eyección de los ventrículos del corazón artificial total, dado que éste mantiene la fuerza de eyección. En el caso de las asistencias de flujo continuo, la hipertensión o el aumento de la poscarga van a afectar al flujo de la asistencia y a la perfusión sistémica disminuyéndola. Todo esto hace al corazón artificial total un sistema capaz de mantener un flujo total frente a una variedad más amplia de condiciones hemodinámicas (60).

Todos los dispositivos de asistencia circulatoria ya sean de flujo continuo o pulsátil, tienen un potencial trombótico aumentado debido a la interacción de los elementos sanguíneos, sobre todo las plaquetas, con las superficies de los dispositivos (61).

El hecho de ser un dispositivo de flujo pulsátil va a suponer una disminución del flujo turbulento. Esto se traduce en una disminución de la activación plaquetaria y por tanto en el riesgo de trombosis. Además, están asociados con una disminución de la inflamación y una mejora de la función endotelial. Las asistencias de flujo continuo presentan más problemas de sangrado. Se ha demostrado que se debe a la presencia de la enfermedad de von Willebrand adquirida probablemente derivado del flujo turbulento que generan las

asistencias ventriculares. El mayor “cizallamiento” de los elementos sanguíneos al pasar por la asistencia va a provocar la desnaturalización de los multímeros de von Willebrand llevando a una reducción del efecto de las plaquetas y de la hemostasia (62). La enfermedad de von Willebrand adquirida no se ha descrito en los pacientes con asistencias de flujo pulsátil como el corazón artificial total ya que no existe desnaturalización de las proteínas.

Una opción sería el uso de dos asistencias ventriculares de flujo continuo para el soporte biventricular. Sin embargo, no solo tiene las desventajas descritas previamente, sino que además se trata de un dispositivo diseñado para el lado izquierdo, y aunque se ha usado como soporte derecho, no está pensada especialmente para el tratamiento de patología del ventrículo derecho, que se trata de otro tipo de circulación, con distintas presiones y volúmenes a manejar (63). Estas asistencias no están sincronizadas, por lo que se pierde la sincronía e interdependencia ventricular. Además, para el paciente supone transportar dos grupos de baterías con 2 “controladores”.

Por lo tanto, el diseño específico del corazón artificial total, sus cámaras de gran volumen, la capacidad de aportar altos flujos, la disminución del flujo turbulento, el gran área transversal de las válvulas de entrada y salida, y la corta longitud de los conductos protésicos contribuyen a un menor riesgo de embolización (64).

Cuestiones como la tasa de supervivencia al trasplante, el coste global, las limitaciones de tamaño del dispositivo, complicaciones comunes y que aún no está aprobado como terapia de destino son algunas de las limitaciones y argumentos que deben ser resueltos de cara a la elección del corazón artificial total. Cabe destacar que actualmente se está llevando a cabo un estudio en Estados Unidos sobre la utilización del corazón artificial total de 70 cm<sup>3</sup> como terapia de destino (65).

#### **4.1 Indicaciones corazón artificial total.**

Entre las indicaciones de implante de un corazón artificial total se incluyen:

- a. Fallo biventricular severo
- b. Miocardiopatía hipertrófica
- c. Miocardiopatía infiltrativa (amiloidosis)
- d. Miocardiopatía restrictiva
- e. Arritmias refractarias a tratamiento con disfunción ventricular izquierda o derecha
- f. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
- g. Defectos anatómicos ventriculares irreparables: Comunicación ventricular postinfarto irreparable, rotura ventricular.
- h. Trombosis ventriculares extensas
- i. Patología congénita compleja
- j. Tumores cardíacos

Un dato que destacar es que según el registro de 2017 de la “International Society for Heart and Lung Transplantation” (ISHLT), el rechazo del injerto es la principal causa de muerte en el primer mes postrasplante siendo responsable de hasta un 41% de las muertes (66) . Así mismo la mortalidad a 5 años de esta complicación supera el 23%. A pesar de estos datos, solo el 2% de los pacientes tiene acceso a un trasplante, debido a la escasez de órganos y a los malos resultados del trasplante cardíaco. Por esto mismo, el corazón artificial total podría ser una opción válida y adecuada para este grupo de pacientes cuyo pronóstico no es otro, salvo la muerte (67, 68).

## **4.2 Corazón artificial total Syncardia® (14).**

### **¿Qué es el corazón artificial total?**

El corazón artificial total Syncardia®, es una asistencia biventricular de flujo pulsátil impulsado neumáticamente que se utiliza para el reemplazo ortotópico de los ventrículos nativos y las cuatro válvulas del corazón en casos de insuficiencia cardíaca biventricular en etapa terminal.

### **Materiales.**

Las carcasas, diafragmas y conectores del Syncardia® están fabricados de una solución de poliuretano segmentada altamente especializada. El compuesto ofrece un alto grado de biocompatibilidad, resistencia a la fatiga y resistencia.

### **Ventrículos.**

El dispositivo consta de dos ventrículos artificiales independientes y está disponible en dos tamaños: 70 cm<sup>3</sup> y 50 cm<sup>3</sup>.

El ventrículo de 70 cm<sup>3</sup> tiene un volumen sistólico máximo de 70 ml y es capaz de generar un gasto cardíaco de hasta 9,5 l / min.

El ventrículo de 50 cm<sup>3</sup> tiene un volumen máximo de carrera de 50 ml y es capaz de generar un caudal de hasta 7,5 l / min.

### **Diafragmas.**

Cada ventrículo está dividido por un diafragma de poliuretano flexible de múltiples capas que separa la cámara de sangre de la cámara de aire.

### **Velcro.**

Los ventrículos de poliuretano están conectados por velcro, lo que permite un posicionamiento flexible dentro de la cavidad torácica.

### **Válvulas.**

La dirección del flujo sanguíneo está controlada por cuatro válvulas de disco basculantes SynHall® (anteriormente Medtronic Hall®) que se montan en la entrada y salida de cada ventrículo artificial. Estas válvulas de alto rendimiento han demostrado ser extremadamente duraderas para un soporte a largo plazo.

### **Cánulas y líneas de transmisión.**

La cánula de cada ventrículo artificial actúa de conducto para movilizar el aire del conductor a la cámara de aire de los ventrículos. Cada cánula está parcialmente cubierta con tela de terciopelo para promover el crecimiento de tejido, se tuneliza a través de la pared torácica y se conecta a las líneas de transmisión que se conectan al controlador neumático externo.

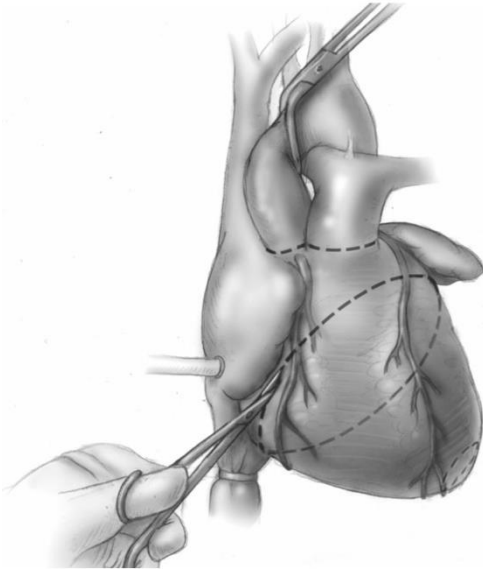
### **Driver externo/ Controlador.**

Tanto el controlador de uso intrahospitalario Companion 2®, como el controlador portátil Freedom® (aprobado para uso en el hogar) funcionan con baterías, así como con energía eléctrica, y producen pulsos de aire que viajan a través de las líneas de transmisión y las cánulas para inflar los diafragmas y expulsar así completamente la sangre.

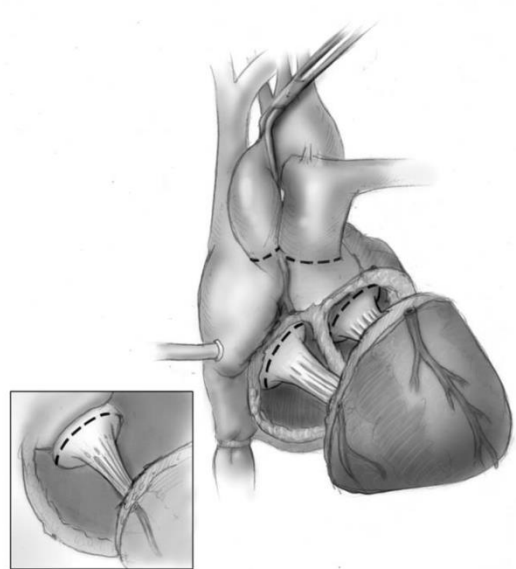


**Figura 13:** Componentes corazón artificial total Syncardia®

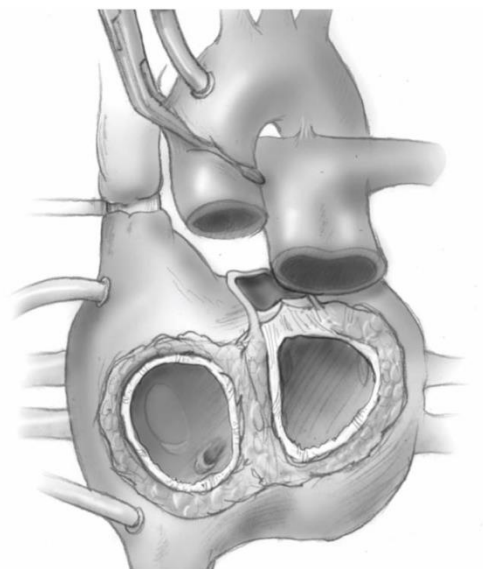
### **TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DEL CORAZÓN ARTIFICIAL TOTAL.**



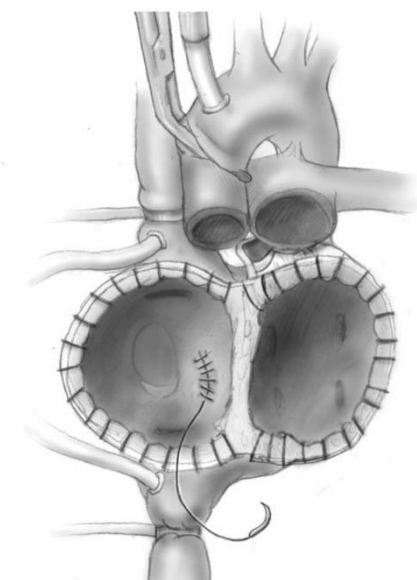
1. Corte circunferencial 1 cm distal al surco aurículo-ventricular.



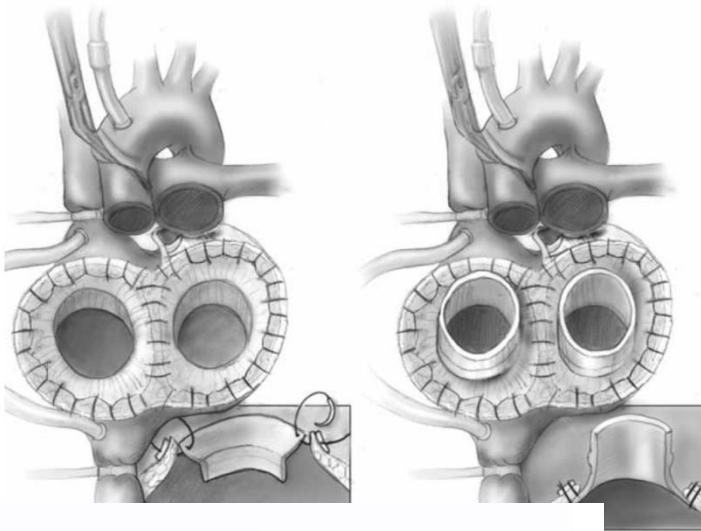
2. Exposición de las válvulas aurículo-ventriculares.



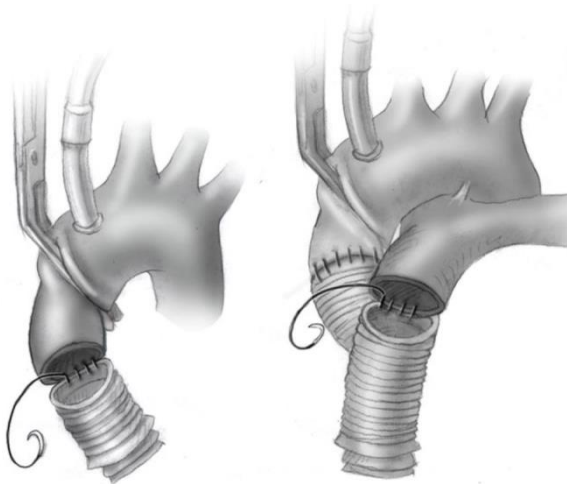
3. Resección de la aorta y arteria pulmonar.



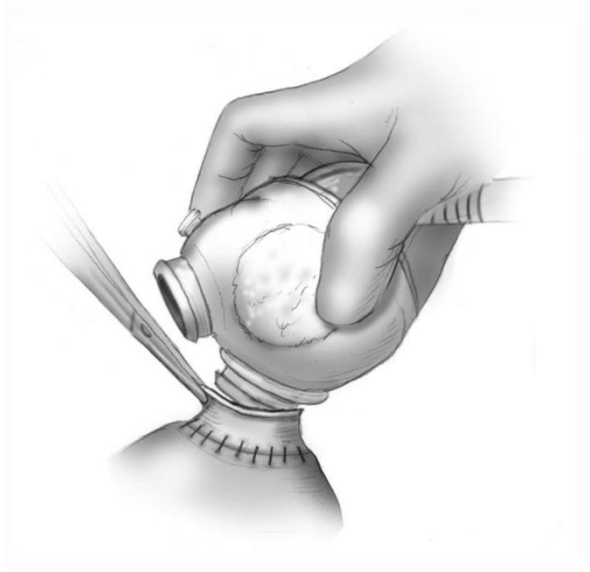
4. Cierre del seno coronario y comunicaciones interauriculares en el caso de existir.



5. Inversión y sutura de los conectores de entrada en los “cuffs” (casquete auricular) y posterior eversión de los conectores.

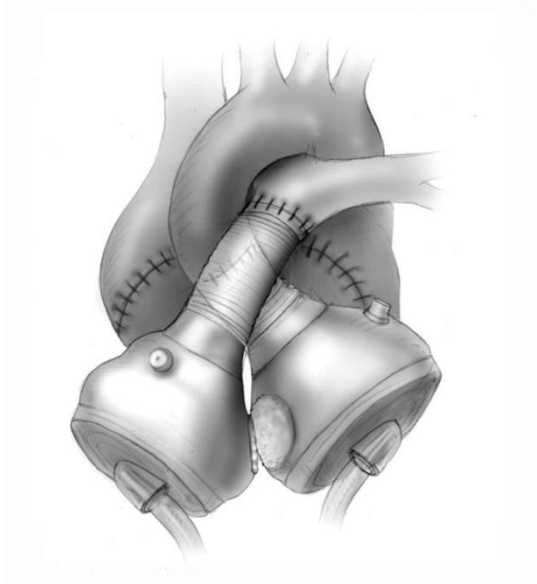


6. Anastomosis de la aorta y de la arteria pulmonar a los tubos de Dacron.



7. Conexión de los ventrículos a los conectores tanto auriculoventriculares como a los tubos de conexión a la aorta y arteria pulmonar.





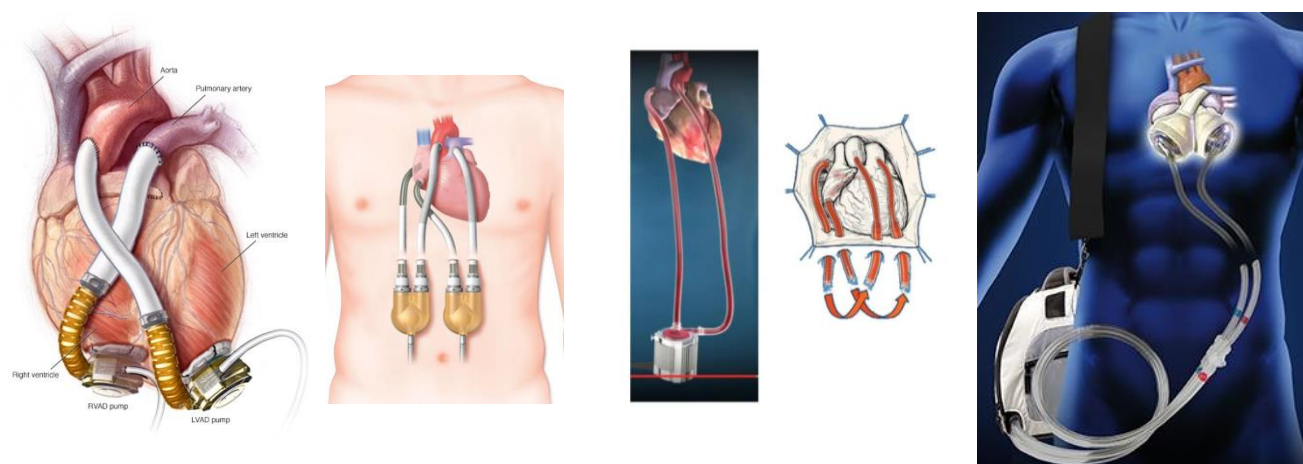
8. Proceso completado de implantación del corazón artificial total.

### 4.3 Comparación entre corazón artificial total y asistencias biventriculares.

Como se indicó anteriormente, la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca han aumentado y continuarán aumentando con el envejecimiento de la población (69). En las últimas décadas e impulsado por los avances tecnológicos y la limitación del número de donantes cardíacos, el uso de DAVI ha aumentado significativamente.

Sin embargo, la insuficiencia ventricular derecha sigue siendo un problema que las mejoras en la tecnología de los DAVI no pueden superar.

El soporte biventricular puede abordarse hoy en día mediante el uso de un dispositivo de asistencia biventricular paracorpóreo, dispositivos de asistencia ventricular implantables o el reemplazo total del corazón con un corazón artificial total.



**Figura 14:** Dispositivos de asistencia biventricular. BiVAD Heartware™, Thoratec, Levitronix Centrimag™, Syncardia® TAH.

Los pacientes que requieren soporte biventricular son en general más jóvenes, con miocardiopatía no isquémica como etiología de la insuficiencia cardíaca y tienen peores resultados en comparación con aquellos que requieren solo soporte ventricular izquierdo. Esto se debe a una peor función de los órganos diana, que incluye niveles más altos de enzimas hepáticas, bilirrubina y albúmina. Esto está en concordancia con la congestión hepática observada en pacientes con fallo del VD (70).

Las tecnologías actuales utilizadas en los dispositivos de asistencia ventricular derecha paracorpóreos son útiles como una opción a corto plazo y no pueden ser usados como soporte a largo plazo. Además, los dispositivos de asistencia de flujo continuo a largo plazo

comúnmente usados para asistencia del VI (Heartware™, HeartMate™) no se han diseñado específicamente para el lado derecho. Y éstas, utilizados como soporte biventricular, se basarán en 2 controladores con 2 juegos de baterías y 2 bombas que no están sincronizadas.

Asimismo, la biocompatibilidad a largo plazo de los materiales no se ha probado para un uso prolongado y esto puede conducir a problemas de fiabilidad.

Las diferencias en el diseño, la longitud de los injertos de entrada y salida, la técnica quirúrgica necesaria para su implantación, el manejo de la anticoagulación, las complicaciones, el coste general, la experiencia de los distintos centros y la supervivencia antes y después del trasplante son las principales características para tener en cuenta al implantar dispositivos para proporcionar soporte biventricular (58).

Por un lado, las bombas paracorpóreas se pueden utilizar en un rango más amplio de tamaños corporales de pacientes. También disminuye el sangrado intraoperatorio y los riesgos de infección ya que la disección necesaria para su implantación es menor. Los dispositivos de asistencia paracorpórea también tienen la ventaja de poder proporcionar soporte univentricular o biventricular y soporte respiratorio si es necesario incorporando un oxigenador al circuito.

Sin embargo, diferentes estudios han evaluado y comparado la influencia del soporte en la supervivencia del paciente. En el cuarto informe anual Intermacs (23), la supervivencia a los 3 y 6 meses parecía ser mayor en pacientes con TAH que en aquellos con dispositivo de asistencia biventricular (BiVAD) (85% y 68% versus 70% y 62% respectivamente). El séptimo informe anual Intermacs (71) no mostró diferencias significativas en la supervivencia a un año con TAH y BiVAD (59% y 56% respectivamente).

Kirsch et al (72) en su estudio retrospectivo del registro francés de soporte mecánico circulatorio (GRAM) concluyeron que la supervivencia durante el tiempo en soporte o después del trasplante de corazón no difirió significativamente en los pacientes que recibieron BiVAD paracorpóreo, BiVAD implantable o TAH. Sin embargo, los pacientes que necesitaron soporte durante más de 90 días tuvieron una mejor supervivencia cuando se les implantó un TAH. Esto se debe a la menor incidencia de eventos neurológicos. Otros estudios también coinciden en el bajo riesgo de tromboembolismo en pacientes con TAH. Esto podría

estar relacionado con la técnica quirúrgica, ya que la implantación de un TAH requiere una cardiectomía casi completa que solo deja los manguitos auriculares, y con el diseño del dispositivo sin conductos de entrada y con conductos de salida cortos y de gran diámetro (73, 74). Se ha observado que el riesgo embólico al implantar un DAVI es mayor debido a la presencia oculta de trombos en los ventrículos nativos (75).

Aunque no es estadísticamente significativo, hubo una tendencia hacia una peor supervivencia después del trasplante en pacientes que recibieron soporte durante menos de 30 días. Esto podría estar relacionado con una recuperación insuficiente de la función de los órganos diana.

Está cada vez más claro que es importante buscar la ventana de tiempo óptima para el trasplante de pacientes con dispositivos de asistencia circulatoria; Esto es cuando los pacientes han recuperado la función de los órganos diana, pero evitando los riesgos y complicaciones relacionados con el soporte mecánico prolongado.

El fallo biventricular plantea un desafío más complejo y, a pesar de los avances en el tratamiento, los resultados de los pacientes que requieren soporte biventricular siguen siendo pobres, independientemente de la configuración y el dispositivo utilizado (76). La selección del dispositivo debe hacerse contando con factores clínicos, indicación, probabilidad de recuperación del miocardio y área de superficie corporal (70).

Se necesitan más estudios y avances en tecnología que mejoren el diseño del dispositivo para lograr mejores resultados en esta cohorte de pacientes.

## **5. Justificación del presente trabajo de investigación.**

En la era en la que la insuficiencia cardíaca se ha convertido en una de las causas de morbilidad más importantes en los países desarrollados, parece imprescindible tratar de encontrar la fórmula mágica para sobreponerse a ello. Desde los años 60 y los primeros trasplantes de corazón, pasando por la introducción de corazones artificiales hasta la reciente década y la explosión del desarrollo en el campo de las asistencias mecánicas circulatorias, el mundo de la cirugía cardíaca se ha volcado en encontrar el dispositivo ideal para tratar a estos pacientes.

La introducción de la ciclosporina permitió un avance inimaginable en el mundo del trasplante cardíaco, relegando las asistencias mecánicas circulatorias a casos anecdóticos (2). Con la mejora de la seguridad vial, así como de la salud en general, el número de donantes se ha reducido lo que llevó a un avance en investigación y desarrollo de los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria.

Como principales planteamientos, presentamos este trabajo dado que:

1-La situación de insuficiencia cardíaca por fallo de VI está bien controlada con los distintos dispositivos de asistencia ventricular izquierda especialmente a nivel adulto con los dispositivos intracorpóreos de flujo continuo que han permitido soportar la larga lista de espera en pacientes a los que se implanta como puente al trasplante y aumentar muy significativamente la supervivencia y calidad de vida en los casos que se han implantado como terapia de destino.

2-Los pacientes con fracaso biventricular constituyen un grupo de pacientes de alto riesgo con una mortalidad muy superior y se han combinado distintos tipos de asistencias de corta y larga duración en general como puente al trasplante.

3-Estas situaciones son muy complejas y una solución como soporte biventricular de larga duración es el TAH como puente al trasplante o como puente a la decisión.

4-Ha habido un gran avance en la generación de dispositivos de asistencia ventricular, pero queda mucho camino por recorrer y existe una fuerte investigación e inversión de las compañías farmacéuticas en el desarrollo industrial de dispositivos cada vez mejores.

El corazón artificial total supone una asistencia mecánica biventricular, apta para pacientes con fallo cardíaco biventricular, no aptos para trasplante en ese momento, pero con capacidad de llevar a esos pacientes a un estado de trasplantabilidad mejorando así su calidad de vida. Así mismo, en países como Estados Unidos, se ha empezado un estudio de implantación de corazón artificial total como terapia de destino (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02232659). Esta indicación no se basa en la elegibilidad para trasplante en ese momento sino en el plan a largo plazo para ese paciente que puede ir desde el trasplante cardíaco hasta la verdadera terapia de destino con el corazón artificial total.

Con este estudio queremos mostrar las distintas combinaciones de asistencias de corta y larga duración que se pueden aplicar en situaciones graves con pacientes con fallo biventricular. El futuro es el desarrollo industrial de dispositivos pequeños con fuentes de alimentación de duración prolongada.

Por último, es necesario, a la vez que se intenta ampliar el *pool* de donantes con los programas de donación tras muerte circulatoria o en asistolia, el avance y desarrollo del corazón artificial total, una asistencia mecánica biventricular, que permite un grado importante de independencia, y que es capaz de llevar pacientes no aptos para el trasplante a un estado de trasplantabilidad.

## **6. Objetivos.**

### **6.1 Objetivo principal.**

Revisar las indicaciones y los resultados del corazón artificial total Syncardia® y presentar su utilidad como puente a trasplante cardíaco y en la recuperación para el trasplante cardíaco de pacientes a priori no candidatos (puente a la trasplantabilidad).

Plantear la hipótesis de que el control de la anticoagulación es más preciso con la medición del factor Anti Xa que con el tiempo de tromboplastina parcial activado. Esto está descrito en profundidad en el artículo *“Concordance between anti-factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time measurements in Syncardia Total Artificial Heart recipients receiving postoperative anticoagulation with unfractionated heparin”*.

Mostrar la experiencia actual de un grupo de referencia que tiene experiencia en la combinación de distintas asistencias para casos complejos.

### **6.2 Objetivos secundarios.**

Revisar las indicaciones y resultados de la familia de dispositivos Impella (Impella CP, Impella 5.0 e Impella RP) y analizar el impacto de estos dispositivos en los parámetros hemodinámicos y en la función de los órganos diana.

Describir un algoritmo para la explantación segura de DAV en pacientes que tienen una recuperación significativa de la función del VI.

Evaluar el uso combinado de DAV en pacientes complejos con IC en etapa terminal.

## **7. Métodos.**

Se revisa la actividad de soporte circulatorio de corta y larga duración en casos de fallo biventricular en el Hospital Harefield de Londres.

Se aportarán distintos artículos científicos publicados en revistas científicas con revisión por pares (*peer review*). De ellos se expondrán los resultados del estudio.

Se expone a continuación el método empleado en lo referente al corazón artificial total.

Se recogen de forma retrospectiva los datos de los pacientes que recibieron un corazón artificial total en el Hospital Harefield entre julio de 2014 y abril de 2019.

### **Recogida de datos.**

Todos los datos se recolectaron de forma retrospectiva de las bases de datos del hospital. En el momento de la cirugía, los pacientes o familiares dan su consentimiento de forma individual para permitir que sus datos sean utilizados por la institución en materia de investigación y educación. La información recolectada se basa en:

- Datos demográficos: edad, género, altura, peso, índice de masa corporal (IMC)
- Historia clínica del paciente: factores de riesgo cardiovascular y cirugías cardíacas previas.
- Presentación al diagnóstico: síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo en paciente con miocardiopatía previa, miocardiopatía descompensada (isquémica, dilatada), miocarditis fulminante, disfunción del VD postcardiotomía (ya sea cirugía cardíaca convencional, asistencia mecánica circulatoria izquierda o trasplante cardíaco), parada circulatoria extrahospitalaria.
- Indicación de soporte mecánico circulatorio: como soporte pre-intervencionismo coronario percutáneo de alto riesgo post-NSTEMI (Infarto Agudo de Miocardio sin Elevación del ST), shock cardiogénico, asistencia mecánica circulatoria izquierda con necesidad de soporte derecho, fallo del injerto post-trasplante cardíaco, disfunción VD postcardiotomía.
- Parámetros hemodinámicos pre- y post-operatorios: presión arterial, lactato, necesidad de soporte inotrópico o vasopresor.



- Datos de bioquímica, coagulación y hemólisis pre- y post- implantación.
- Complicaciones: sangrado, hemólisis, infarto cerebral hemorrágico o isquémico, infección, trombosis del dispositivo.
- Fecha de alta y días de soporte con la asistencia. Resultados a medio plazo (supervivencia al año).

### Indicaciones.

Revisamos las indicaciones de implante de corazón artificial total en nuestra cohorte. Entre ellas nos encontramos con: fallo biventricular severo, miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, endocarditis, comunicación ventricular postinfarto y tumoraciones cardíacas.

### Técnica de implantación.

Se define la técnica de implantación del corazón artificial total.

Los 22 pacientes fueron intervenidos por el mismo cirujano ya como cirujano principal o como ayudante.

La cirugía se realiza usando circulación extracorpórea que se establece mediante la canulación de la aorta ascendente y de la vena femoral y vena cava superior. En los casos en los que no había suficiente distancia en la aorta ascendente para canular y realizar la anastomosis del corazón artificial total, se realizó canulación de la arteria femoral.

Se enfría a 32 grados centígrados y se realiza clampaje aórtico, así como de la vena cava superior e inferior para obtener un *bypass* completo de la circulación.

En los últimos implantes se decidió dejar un casquete auricular (*cuff*) mayor para potenciar la presencia de péptido natriurético atrial y favorecer así la recuperación de la función renal.

### Complicaciones.

En cuanto a las complicaciones, describimos hemólisis en aquellos pacientes en los que la hemoglobina libre en plasma es mayor de 0.5  $\mu\text{mol/l}$ . Sangrado es descrito como necesidad de reintervención quirúrgica.

### Estadística.

Todas las variables continuas se evaluaron para ver si seguían una distribución normal usando el test de Kolmogorov–Smirnov test. Los datos están presentados como porcentajes, medias  $\pm$  desviación estándar (SD), o mediana y (rango Inter cuartil). Diferencias en proporciones se analizaron con el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, para las diferencias en variables continuas se usó el test de ANOVA/T de Student o Kruskal Wallis/Wilcoxon rank sum test para variables paramétricas o no paramétricas respectivamente. Las curvas de Kaplan Meier se usaron para calcular la mortalidad estimada.

Las variables incluidas en el modelo son: edad, género, escala Intermacs, factores de riesgo preoperatorios, soporte mecánico circulatorio previo al implante, tiempo hasta el implante.

## **8. Resultados y discusión.**

### **8.1 Índice de artículos publicados.**

1. Monteagudo-Vela M, Simon A, Riesgo Gil F, Rosenberg A, Dalby M, Kabir T, García Saez D, Panoulas V. ***Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary Centre.*** Cardiovasc Revasc Med. 2019 Dec 6. pii: S1553-8389(19)30806-1. doi: 10.1016/j.carrev.2019.12.010
2. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Simon AR. ***Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant centre.*** Artif Organs. 2019 Nov 26. doi: 10.1111/aor.13610
3. Monteagudo Vela M, Panoulas V, Garcia Saez D, De Robertis F, Stock U, Simon AR. ***Outcomes of heart transplantation in patients requiring Impella 5.0 as bridge; a comparison with native chest transplanted patients not requiring pre-operative mechanical circulatory support.*** Artif Organs 2020; 00: 1– 9. <https://doi.org/10.1111/aor.13816>.
4. Panoulas V, Monteagudo-Vela M, Kalogeras K, Simon A. ***Subclavian Impella 5.0 to the rescue in a non-ST elevation myocardial infarction patient requiring unprotected left main rotablation: A case report.*** World Journal of Cardiology 2020 Apr 26; 12(4): 155– 160.
5. Monteagudo-Vela M, Panoulas V. ***Impella in cardiogenic shock; who and when?*** Cardiovasc Revasc Med. 2020 Feb 12. pii: S1553-8389(20)30078-6. doi: 10.1016/j.carrev.2020.02.008.
6. Monteagudo-Vela M, Rial-Bastón V, Panoulas V, Riesgo-Gil F, Simon AR. ***A detailed explantation assessment protocol for patients with left ventricular assist devices with myocardial recovery.*** Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021 Jan 22;32(2):298-305. doi: 10.1093/icvts/ivaa259.

7. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Riesgo-Gil F, Simon AR. ***Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum sparing technique.*** Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Dec 22. pii: ezz352. doi: 10.1093/ejcts/ezz352.
8. Monteagudo-Vela M, Bowles C, Raj B, Simon A. ***Concordance between Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Measurements in Syncardia Total Artificial Heart Recipients Receiving Postoperative Anticoagulation with Unfractionated Heparin.*** The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 39, Issue 4, S447
9. Smail, H, Monteagudo-Vela Maria, Stock U, Simon, A. ***Total Artificial Heart Implantation after Right Ventricular Intimal Spindle Cell Sarcoma.*** Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Apr 21. pii: ezz117. doi: 10.1093/ejcts/ezz117
10. Monteagudo-Vela M, García-Saez D, Smail H, Riesgo-Gil F, Hassan B, Simon A. ***Cardiac Tumours invading the Right Ventricle; Aggressive Surgical Management*** with Backup Mechanical Circulatory Support if necessary. Surgical Oncology 34 (2020) 190–194. doi.org/10.1016/j.suronc.2020.04.006.
11. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Fernandez-Garda R, García Sáez D, Simon AR. ***Combined use of left ventricular assist device, extra corporeal life support and Impella RP.*** Cardiovascular Revascularization Medicine Sept 2019. DOI:10.1016/j.carrev.2019.09.007
12. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, García Sáez D, Simon AR., ***How to save a life? The multidevice patient.*** Eur Heart J. 2019 Feb 21;40(8):677. doi: 10.1093/eurheartj/ehy602.

## 8.2 Experiencia con el Syncardia® TAH.

### 8.2.1 Artículos sobre Syncardia® TAH.

1. Monteagudo-Vela M, García Saez D, Riesgo Gil F, Smail H, Hassan B, Simon A. ***Cardiac Tumours invading the Right Ventricle; Aggressive Surgical Management with Backup Mechanical Circulatory Support if necessary.*** Surgical Oncology 34 (2020) 190–194. doi.org/10.1016/j.suronc.2020.04.006
2. Smail, H, Monteagudo-Vela Maria, Stock U, Simon, A. ***Total Artificial Heart Implantation after Right Ventricular Intimal Spindle Cell Sarcoma.*** Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Apr 21. pii: ezz117. doi: 10.1093/ejcts/ezz117
3. Monteagudo-Vela M, Bowles C, Raj B, Simon A. ***Concordance between Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Measurements in Syncardia Total Artificial Heart Recipients Receiving Postoperative Anticoagulation with Unfractionated Heparin.*** The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 39, Issue 4, S447



## Cardiac tumors invading the right ventricle; Aggressive Surgical Management with backup mechanical circulatory support if necessary

María Monteagudo-Vela<sup>a,\*</sup>, Fernando Riesgo-Gil<sup>b</sup>, Hassiba Smail<sup>a</sup>, Diana García-Saez<sup>a</sup>, Bass Hassan<sup>c</sup>, André Simon<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>b</sup> Department of Heart Failure, Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>c</sup> Department of Medical Oncology, Oxford University Hospital NHS Foundation Trust, UK

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Primary cardiac tumors  
Cardiac sarcoma  
Surgical resection  
Total artificial heart

### ABSTRACT

**Background:** Primary cardiac tumors are exceedingly rare. Amongst the malignant types, sarcomas are the most frequently encountered. Treatment includes attempted aggressive surgical resection as the only curative option. We report our experience.

**Methods:** During the last five years, six patients presented at our institution with complex cardiac tumors with different underlying diagnoses and were at different stages of their disease.

**Results:** 6 patients with median age of 30-years-old underwent surgery in our centre.

3 patients had undergone debulking prior to surgery at our institution. In all patients, the tumor involved the right ventricle.

One patient had biventricular involvement, the septum was involved in 4 patients, 2 patients had extracardiac growth, one invading both great vessels, one involving the pericardium and the hilar structures on the right side. Complete resection was achieved in 4 cases, 3 with successful resection-reconstruction, one with cardiectomy and implantation of a total artificial heart. 5 patients are currently alive, 4 free of recurrence.

**Conclusions:** Complete radical surgery is the only curative treatment for patients suffering from cardiac tumors. The availability of mechanical circulatory support allows for a more radical surgical approach even including total cardiectomy, possibly resulting in a significant increase in R0 resections.

### 1. Introduction

Primary cardiac tumors are exceedingly rare; however, the great majority of them are benign. Of the 25% that are malignant, sarcomas are the most frequently encountered [1]. Due to the small number of patients, no large series of patients exist, the accepted gold standard of therapy is based on surgical resection as the only curative option. The adjuvant, neoadjuvant or sole use of chemo- and radiotherapy remains controversial [2].

Survival in the group of patients with malignant primary or metastatic cardiac cancer is at best abysmal as complete resection (R0) can rarely be attained.

It is the location of the tumor, of course, its invasion of the cardiac structures and the fear of loss of the life sustaining function of the heart

that limits the approach. Indeed, tumor surgery is often referred to as the “Oops-operation”, during which the surgeon discovers the surprising magnitude of the invasion of the tumor and is left with debulking in order to remain on the “safe side”. The aggressive nature of the remaining malignant mass, specifically in high grade sarcomas then results in fast disease progression and demise of the patient within months [3].

Due to the poor outcomes after surgical treatment, there have been a number of attempts to treat these patients with heart transplantation (HTx) [4]. The risk of rapid progression of the cancer due to micro metastatic disease while on the immunosuppression post HTx is a critical limitation in patients with cardiac malignancies.

The updated ISHLT guidelines from 2016 state that “Cardiac transplantation should be considered, will depend on different factors and no

\* Corresponding author. Harefield Hospital, Hill End Road, UB96JH, Harefield, UK.

E-mail address: [m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk](mailto:m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk) (M. Monteagudo-Vela).

arbitrary time period for observation should be used" [5].

Another problem is the scarcity of donors resulting in waiting times that are in most cases prohibitive to such an undertaking.

The main surgical objective is to attempt to perform a R0 resection (negative microscopic margins), with a reconstruction of the remaining heart. Should an R0 resection not be possible, the surgeon will attempt to maximise the debulking and resect as much tumor as possible without a significant impact on the myocardial pump function.

In cases where a R0 resection would be possible but would leave the patient with a heart that could not sustain life, despite extensive reconstruction the current approach remains to be a debulking procedure or R1 resection (positive microscopic margins). Due to our extensive experience with mechanical circulatory support we decided to change our approach to an aggressive R0 resection whenever possible. The concept is based on resection, reconstruction and support. In cases where a reconstruction is theoretically feasible, an attempt at reconstruction would be made, if necessary, with the support of short-term extracorporeal life support to facilitate remodelling and adaptation of the remaining ventricle. Should reconstruction be possible but not result in a life sustaining left ventricle, a long term ventricular assist device (VAD) would be implanted.

In cases in which a reconstruction would not allow for VAD support or right ventricular reconstruction we would offer and indeed have performed a complete resection of the heart and subsequent implantation of a total artificial heart (TAH) as a bridge to transplantability.

Should the patient remain free of recurrence of disease during a monitoring phase, would then be listed for cardiac transplantation.

This concept has been employed previously by three groups [6–8]. Of these, two patients did not survive the perioperative period and died in intensive care, one was successfully transplanted after 14 months of support and remains tumor free after three years.

Since having implemented our approach we have treated and now report a total of 6 cases of cardiac tumors. All the individual relevant details are summarized in Table 1.

All patients underwent surgery with an intention to perform an R0 resection, in all cases backup via mechanical support was discussed with the patient.

## 2. Methods

We describe a single centre experience of 6 patients with complex cardiac tumors. We defined as complex those tumors that invade cardiac structures vital for the cardiac function. In other words if these tumors and adjacent structures are removed aiming to achieve a complete resection with clear margins, the cardiac function would be compromised.

### 2.1. Pre-operative work up

All patients that were electively scheduled for surgery underwent a transthoracic echocardiogram, a CT scan of the body, a MRI of the heart and a PET CT. The patient who was admitted and placed on Extracorporeal Life Support (ECLS) underwent an additional transoesophageal echocardiogram.

**Table 1**  
Baseline characteristics.

ID	AGE	SITE	HISTOLOGY	TYPE	PRIMARY TUMOR	PREVIOUS SURGERY	METASTASIS AT SURGERY
1	23	RV	Spindle cell sarcoma	Malignant	Heart	Debulking	MO
2	37	RV	Metastatic synovial sarcoma	Malignant	Synovial sarcoma R knee	Debulking	Heart
3	21	RA-RV	Synovial sarcoma	Malignant	Heart	No	MO
4	50	RA-RV-PA	Spindle cell sarcoma	Malignant	Heart	No	MO
5	25	LV-RV	Haemangioma with atypical cells	?Benign	Heart	No	MO
6	21	RA-RV	Intimal Sarcoma	Malignant	Heart	Debulking	Infraespinatus muscle

### 2.2. Surgery

Based on the pre-operative investigations, all patients underwent surgery with an intention to perform a R0 resection.

## 3. Results

### 3.1. Patients' demographics and symptoms

Six patients (4 female, median age 30 years (21–50)) underwent tumor resection at our institution. Of the three patients that had previous tumor resection surgery, none of them had R0 resection.

One patient was diagnosed with an incidentaloma during surgery. This patient was originally planned for an LVAD implantation; however, after the finding of the unanticipated mass, which was not seen in the echocardiograms, the decision was made to send a frozen section for urgent biopsy. It came back as a synovial sarcoma and the patient underwent an extensive R0 resection and needed support with VA-ECMO for 7 days as a bridge to recovery. Two patients presented with tumors of undefined nature and were diagnosed intraoperatively via frozen section.

Regarding the symptoms at presentation, the clinical status ranged from acute cardiogenic shock, ventricular tachycardia, shortness of breath and knee pain. One was a patient in long term follow up after a previous R1 resection, who presented with recurrence.

### 3.2. Tumor site

The right ventricle (RV) was involved in all patients. One patient had biventricular involvement, whereas the septum was involved in 4 patients. Two patients had extracardiac growths, one invading both great vessels obstructing the RVOT, adherent to the RV and RA septum, around the LVOT and aortic root, invading both the pulmonary valve (PV) and septal leaflet of the tricuspid valve (TV), and another one involving the pericardium and the hilar structures on the right side. Five patients had primary cardiac disease, and the other one presented with a solitary metastasis of a synovial sarcoma in the knee.

### 3.3. Surgery

A complete surgical resection with negative margins (R0) was achieved in 4 of the cases. 3 of these patients underwent previous debulking or R1 resections at other centres (Table 2). The patient that underwent total cardiectomy with total excision of the heart followed by an implantation of a TAH was found to have a mass invading and occluding the lumen of the right ventricle which left us with no option for resection and reconstruction (Fig. 1) (see Fig. 2).

### 3.4. Histology

All patients underwent an intraoperative biopsy and frozen section analysis to establish or confirm the nature of the tumor and to assess the resection margins. In four patients, all macroscopically visible tumor mass was resected and a microscopically negative resection margin (R0) was achieved. (see Fig. 3)

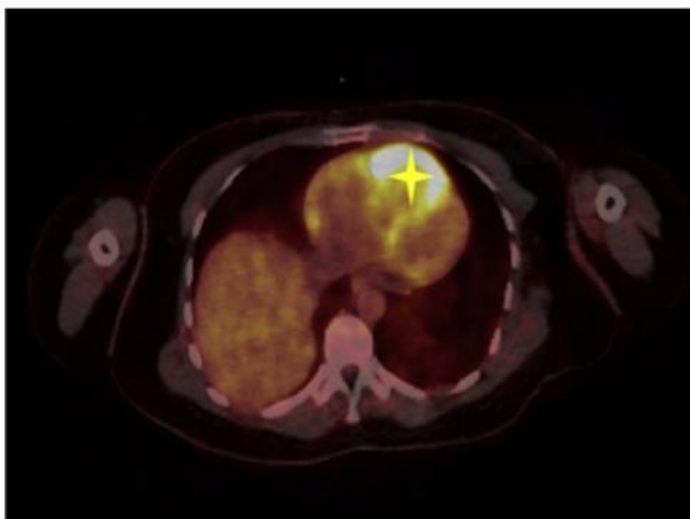


**Table 2**  
Treatment of each patient.

ID	SURGERY	MARGINS	PREVIOUS SURGERY	PREVIOUS CHEMO	PREVIOUS RADIO
1	Explant of the heart and implantation of a TAH	RO	YES	2 cycles VIDE	NO
2	Reconstruction of the right ventricle with a multi layered patch and tricuspid valve replacement	RO	YES	6 cycles of ifosfamide	40 Gy radiotherapy
3	Resection of RA tumor, TVR and reconstruction of RA with pericardial patch	RO	NO	NO	NO
4	Repair of the pulmonary artery (bifurcation) with a Dacron tube-PVR 19 mm bio prosthesis	R1	NO	NO	NO
5	LV apical mass resected reinforced Goretex. Goretex patch of 4 × 5 cm was used to restore the LV (modified Dor)	RO	NO	NO	NO
6	RA was reconstructed using a Gore-Tex patch. The right coronary was sacrificed. Vein graft to the right coronary	RO	YES	6 cycles of doxorubicin and ifosfamide with dexrazoxane	NO



**Fig. 1.** Tumor occupying the whole right ventricular cavity. Atrial cuffs while implantation of total artificial heart.



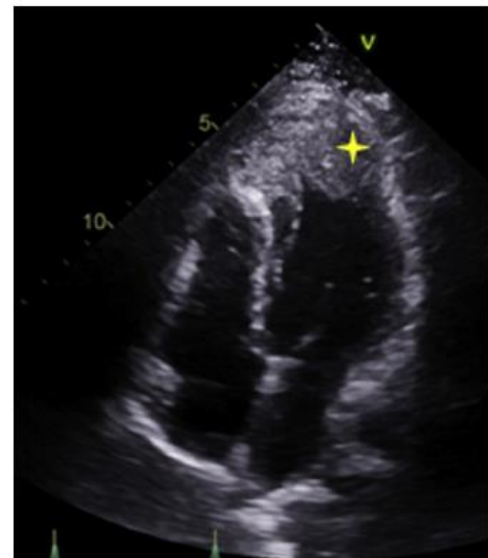
**Fig. 2.** PET CT scan showing mass in the RVOT.

In the case of the patient that required a TAH the frozen section after resecting the maximum amount of tissue without losing life sustaining myocardial function and reconstructability showed malignant cells; thus, a full cardiectomy was performed and a TAH was implanted.

The histology of the tumors showed two high-grade spindle cell sarcomas, one synovial sarcoma, one intimal sarcoma, one haemangioma with atypical cells and one metastasis of a primary synovial sarcoma in the knee (Table 1).

### 3.5. Adjuvant therapy

No patient received neoadjuvant therapy. Three patients received adjuvant chemotherapy prior to surgery at our institution and two after the resection at our institution. The regimes varied due to the different protocols of the referring centres. The individual protocols are described in Table 2.



**Fig. 3.** Echocardiography showing a mass in the apex.

Only one patient received adjuvant radiotherapy. This is the patient with the metastatic synovial sarcoma. She underwent above knee amputation but refused any other treatment until the baby was born. In her case, treatment was postponed until week 32 of gestation, at which time the child was delivered via caesarean section. This included debulking procedure of the cardiac mass followed by post-operative radiotherapy 40 Gy in 15 fractions and chemotherapy.

### 3.6. Outcome

All patients who underwent reconstruction required heart failure medication.

Five out of six were fully independent in their activities of daily living. We report a median survival rate of 20,2 (IQR 9,9–50,3) months since surgery at our institution. 30-day survival was 100%. 1-year survival was 83.3%. 5-year Kaplan Meier estimated survival for the cohort is 67% as shown in Graph 1.

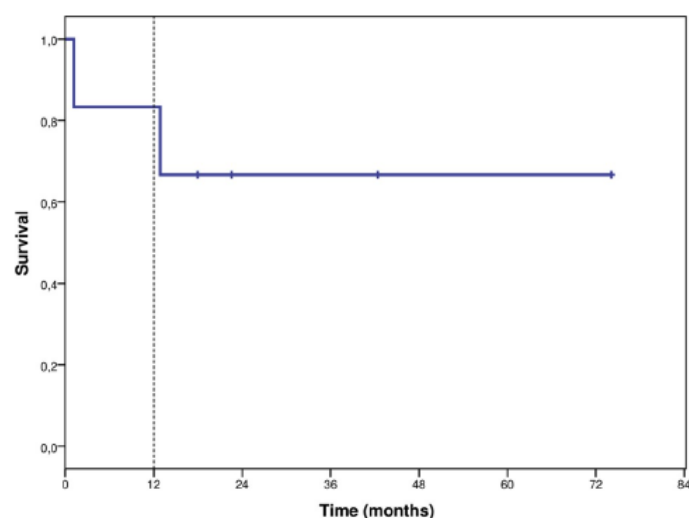
RO resection patients have a median survival of 32.4 (IQR 15.3–66.2) months. 30-day and 1 year survival is 100% whereas Kaplan Meier estimated 5 year survival is 75%.

## 4. Discussion

Cardiac sarcomas, especially synovial sarcomas, are more prevalent in younger patients. No risk or predisposing factors [9] have been described. The mean age of our series is 30 years with 4 patients under 30 years.

In general, cardiac tumors present with nonspecific symptoms and





Graph 1. Overall survival rate.

early diagnosis is often a challenge.

Indeed, two of our patients presented with abdominal symptoms, caused by right sided heart failure due to obstruction of the RVOT which is usually a sign of already extensive disease [10].

Once suspected, cardiac echocardiography is usually the easiest and best diagnostic method to visualise any cardiac mass. Interestingly, in the patient who was admitted in cardiogenic shock and started on ECLS, echo failed to reveal the mass and even retrospective analysis and review did not show any evidence.

MRI may distinguish malignant tumors via uptake of contrast in first pass perfusion and late gadolinium enhancement [11] and reveal other specific features such as infiltration. A CT scan without and with contrast and a positron emission tomography/CT (PET-CT) scan are both additional important diagnostic tools to not only evaluate local tumor involvement but also to rule out metastatic disease.

Abu Saleh et al. perform a PET-CT in all their patients. They measure the level of 18-fluorodeoxyglucose uptake obtained at the first presentation of the tumor and compare it with the levels after neoadjuvant treatment allowing them to follow the response to chemotherapy [12].

A preoperative biopsy is usually not performed and none of our patients underwent a diagnostic biopsy; however, all of them underwent an intraoperative biopsy to classify the tumor, assess for malignancy and ensure free margins.

While purely diagnostic biopsies can be important to establish the diagnosis of lymphomas and plasmocytomas for instance, which are not surgically treated, a biopsy of a cardiac tumor is not an easy procedure and carry a significant risk of dislodging and seeding of tumor cells or clinically relevant emboli. Generally, a right-side biopsy is more feasible as it can be done percutaneously. Other options include open surgery via a subxyphoid window or even a thoracotomy, if needed, but these procedures, despite useful for diagnostic purposes, are not without risks [12].

A radical resection is the only treatment which improves the outcome, the rapid progression and aggressive nature of malignant cardiac tumors present with a very poor prognosis [13,14].

Best results and the only true chance for long term survival are obtained with a complete resection of all tumor mass, R0, in the absence of metastatic disease. We achieved an R0 rate of 83.3% compared to 38% [12] reported by Abu Saleh et al., 42% [15] by Kim et al. and 13.3% by the French sarcoma Group [10].

1-year survival was 83.3%. 5-year Kaplan Meier estimated survival for the cohort is 67%.

However, when analysing only the patients that underwent a complete R0 resection, they show a higher median survival of 32.4 (IQR 15.3–66.2) months. 30-day and 1 year survival is 100% whereas Kaplan

Meier estimated 5 year survival is 75%. This shows a significant difference when compared to a median overall survival rate of less than one year as reported in the literature [10].

It is difficult to speculate, of course, in the face of our small cohort of six patients, but we hypothesise that these differences may be the result of our aggressive resection approach, possible due to the backup with mechanical circulatory support.

In addition to the type of resection achieved (R0 or 1), factors significantly influencing the prognosis are the nature of the tumor and its classification, the presence of metastatic disease and the location of the tumor [16].

A radical R0 resection is the gold standard and the only curative treatment for these patients. In this context, it is important, whether the myocardial pump function after such an approach would be life sustaining. If this is not highly likely, the fear of losing the functionality of the heart, in the absence of mechanical circulatory backup, will always result in a more conservative approach.

In some cases, cardiac autotransplantation may be another treatment option. It consists of removing the heart, resecting the tumor at the back table trying to achieve negative margins, reconstruction of the heart and reimplantation in the patient [17].

Heart transplantation has been considered as an option for treating cardiac tumors, also. However, as this is an acute situation with the requirement for almost instantaneous treatment, the non-availability of donor organs is almost always prohibitive to such an endeavour. The presence of undetected micrometastases and seeding during operation in the presence of the required immunosuppression after transplantation has resulted in reoccurrence of the disease in the majority of the patients despite having undergone R0 resections prior to donor heart implantation. Thus, this approach is not feasible in the majority of cases and remains highly controversial [11].

As the only option of giving the patient a chance for long term survival is the resection of all malignant tissue, negative margins, confirmed by intraoperative biopsies are a key element of this approach. If survival of the patient cannot be sustained by the remaining myocardial structures, further resection is possible only if highly complex reconstructions can be performed or mechanical circulatory support is available. In the most extreme cases this can involve a complete cardiectomy and implantation of a TAH (Case 1).

The implantation of a TAH as a bridging device allows not only for a radical R0 resection but also for post-surgical adjuvant treatment and monitoring in a non-immunocompromised patient. When, after a sufficient time, the patient is declared free of tumor, transplantation can be performed as the final stage of treatment without the risk of presence of metastasis disease.

Due to the limited metastatic disease in case 2, it was decided to perform a resection. It is agreed that patients with limited metastatic disease could benefit from surgery while extended disease with new onset or poor response to previous chemotherapy is not considered for surgery [18]. However, it is important to consider that a R1 resection is not a curative treatment and almost inevitably results in recurrence as the disease is still there [19].

Abu Saleh et al. [12] have observed that preoperative chemotherapy was well tolerated and had an impact in R0 resection meaning that the longer a patient was on chemotherapy the more likely it was to achieve negative margins. In our cases, as referred from different centres, sometimes after an unsuccessful R1 resection, the patients had already undergone chemotherapy which differed between centres.

## 5. Conclusions

Cardiac tumors are extremely rare and patients suffering from them are not likely to undergo treatment in a specialized cardiac surgical unit but rather at their “local stop and shop”.

Our data, in line with others, support that a radical R0 resection is the only treatment shown to improve the outcome of patients with

invasive cardiac tumors.

Our approach differs as we have the crucial backup of mechanical circulatory support available. This allows us to perform a R0 resection with negative margins even if we have to sacrifice pump function to the point of losing functionality. In the most extreme cases, we are able to resect the heart *in toto* and implant a TAH.

Thus, mechanical circulatory support can be used as a long term, destination strategy or even bridge to transplant, if necessary.

We suggest that it may be beneficial to concentrate treating these patients in centres that offer these types of mechanical circulatory support because patients can be offered more radical surgery within these programs.

## References

- [1] O. Shapira, A. Korach, U. Izhar, T. Koler, O. Wald, M. Ayman, et al., Radical multidisciplinary approach to primary cardiac sarcomas, *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.* 44 (2013) 330–336.
- [2] S. Neragi-Miandoab, J. Kim, G.J. Vlahakes, Malignant tumours of the heart: a review of tumour type, diagnosis and therapy, *Clin. Oncol.* 19 (10) (2007 Dec) 748–756.
- [3] P.G. Bakaeen, D.E. Jaroszewski, D.C. Rice, G.L. Walsh, A.A. Vaporciyan, S. Swisher, et al., Outcomes after surgical resection of cardiac sarcoma in the multimodality treatment era, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 137 (2009) 1454–1460.
- [4] W.H. Gaasch, T.J. Vander Salm. Cardiac tumors. Up to date Aug 09, 2017.
- [5] M.R. Mehra, The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update, *J. Heart Lung Transplant.* 35 (1) (2016 Jan) 1–23, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>.
- [6] J. Kremer, M. Farg, R. Arif, A. Brcic, A. Sabashnikov, B. Schmack, et al., Total artificial heart implantation after undifferentiated high-grade sarcoma excision, *Med Sci Monit Basic Res* 22 (2016) 128–131.
- [7] B. Bruckner, W. Abu Saleh, O. Al Jabbari, J. Copeland, J. Estep, M. Loebe, et al., Total artificial heart implantation after excision of right ventricular angiosarcoma, *Tex. Heart Inst. J.* 43 (3) (2016 Jun) 252–254.
- [8] H. Reich, L. Czer, S. Bannykh, M. De Robertis, E. Wolin, F. Amersi, et al., Total artificial heart bridge to transplantation for a patient with occult intracardiac malignancy: case report, *Transplant. Proc.* 47 (7) (2015 Sep) 2291–2294, <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.083>.
- [9] B. Ramlawi, M.J. Leja, W.K. Abu Saleh, et al., Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience, *Ann. Thorac. Surg.* 101 (2016) 698–702.
- [10] N. Isambert, I. Ray-Coquard, A. Italiano, M. Rios, P. Kerbrat, M. Gauthier, et al., Primary cardiac sarcomas: a retrospective study of the French Sarcoma Group, *Eur. J. Canc.* 50 (2014) 128–136.
- [11] N. Palaskas, K. Thompson, G. Gladish, A.M. Agha, S. Hassan, C. Iliescu, et al., Evaluation and management of cardiac tumors, *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 20 (2018) 29.
- [12] W.K. Abu Saleh, B. Ramlawi, O.M. Shapira, O. Al Jabbari, V. Ravi, R. Benjamin, et al., Improved outcomes with the evolution of a neoadjuvant chemotherapy approach to right heart sarcoma, *Ann. Thorac. Surg.* 104 (2017) 90–97.
- [13] H. Khan, S. Chaubey, J. Edlin, O. Wendler, Primary cardiac synovial sarcoma. A rare tumor with poor prognosis, *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 22 (7) (2014) 835–838.
- [14] H. Li, S. Yang, H. Chen, Z. Yang, T. Hong, Y. Hou, et al., Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma, *J. Cardiothorac. Surg.* 11 (2016) 145.
- [15] M.P. Kim, A.M. Correa, S. Blackmon, Outcomes after right-side heart sarcoma resection, *Ann. Thorac. Surg.* 91 (3) (2011 Mar) 770–776, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.09.079>.
- [16] L. Niclauss, M. Montemurro, M. Kirsch, R. Prêtre, Sarcoma of the heart: survival after surgery, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* (2018), <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy045>.
- [17] M.J. Reardon, S.C. Malaisrie, J.C. Walkes, A.A. Vaporciyan, D.C. Rice, W. R. Smythe, et al., Cardiac autotransplantation for primary cardiac tumors, *Ann. Thorac. Surg.* 82 (2) (2006 Aug) 645–650.
- [18] H. Li, Prognostic analysis for survival after resections of localized primary cardiac sarcomas: a single-institution experience, *Ann. Thorac. Surg.* 97 (2014) 1379–1386.
- [19] W. Braham, A. Pisani, B. Poitier, A. Sannier, Primary Cardiac Synovial Sarcoma: an Asymptomatic Patient 8 Years after the Primary Surgery Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, vols. 1–3, 2018.

### Concordance between Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Measurements in Syncardia Total Artificial Heart Recipients Receiving Postoperative Anticoagulation with Unfractionated Heparin

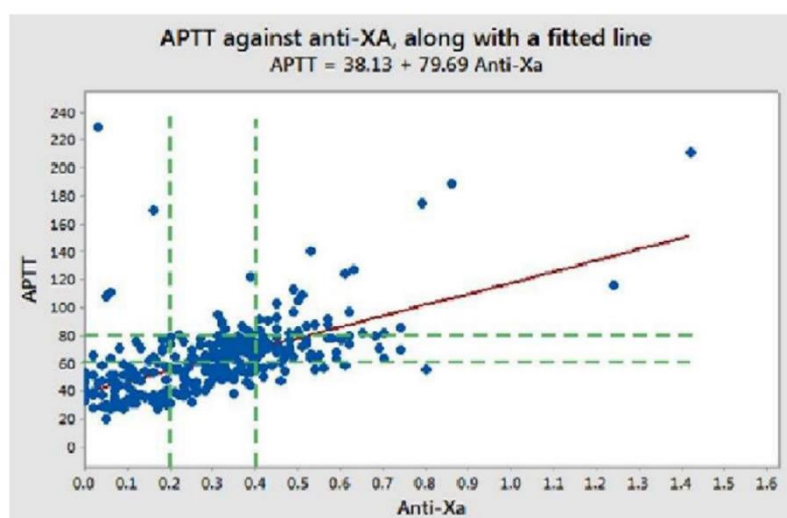
*M. Monteagudo Vela, C. Bowles, B. Raj and A. Simon. Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, London, United Kingdom.*

**Purpose:** Activated Partial Thromboplastin Time has been the method of choice for anticoagulation monitoring in patients undergoing mechanical circulatory support with intravenous unfractionated heparin (IVUFH). However, aPTT assay is relatively susceptible to interference effects and is being progressively superseded by the anti-factor Xa (anti-FXa) method. The aim of this study was to identify the determinants of the concordance between aPPT and anti-FXa measurements in Syncardia Total Artificial Heart (TAH) recipients receiving post-operative anticoagulation with IVUH.

**Methods:** A retrospective single centre analysis of 20 patients who underwent cardiectomy and TAH implantation from July 2014 to October 2018 entailed the comparison of simultaneous aPTT and anti-FXa measurements. Concordance was assessed analysing paired samples using a novel statistical approach based on the Bland-Altman method.

**Results:** In spite of a positive correlation between aPPT and anti-FXa measurements, normal target ranges were poorly aligned. At anti-Xa values of 0.2 and 0.4 U/mL predicted APTT values were = 51.1 and 64.3 seconds, respectively, slightly lower than expected for in range values of aPTT. APTT was affected by increase in the white cell count showing falsely decreased results when anti-FXa was within range.

**Conclusion:** We describe a novel method to guide the transition from aPTT to anti-FXa for TAH recipients which generalizable to other forms of MCS. We conclude that low levels of anticoagulation were not associated with adverse sequelae because pro-haemorrhagic effects prevail over prothrombotic effects in TAH recipients. The influence of certain markers of infection and hepatic function on concordance provide falsely low aPTT values when anti-FXa is in range.





Cite this article as: Smail H, Monteagudo-Vela M, Stock U, Simon A. Total artificial heart implantation after right ventricular intimal spindle cell sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:1014–5.

# Total artificial heart implantation after right ventricular intimal spindle cell sarcoma

Hassiba Smail\*, Maria Monteagudo-Vela, Ulrich Stock and Andre Simon

Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

\* Corresponding author. Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, Hill End Road, Harefield, London UB96JH, UK. Tel: +44-1895-823737; e-mail: h.smail@rbht.nhs.uk (H. Smail).

Received 6 February 2019; received in revised form 12 March 2019; accepted 20 March 2019

## Abstract

This paper describes the case of a patient with a high-grade spindle sarcoma in the right ventricle. The patient underwent total cardiectomy followed by the implantation of a total artificial heart. The patient had an uneventful postoperative course and remained tumour-free for 12 months; after that time period she underwent a heart transplant.

**Keywords:** Sarcoma • Total artificial heart • Transplantation

## INTRODUCTION

High-grade spindle sarcomas are rare tumours, and complete radical resection is the only curative option [1]. In the case of an invasive tumour, with positive margins (R1 resection) despite radical surgery, total cardiectomy and implantation of a total artificial heart (TAH) is an alternative option as a bridge to transplantation.

## CASE REPORT

A 23-year-old woman presented with abdominal pain and hepatic congestion. The echocardiogram showed a mass in the right ventricle (RV). She was diagnosed with high-grade spindle sarcoma. Via sternotomy on cardiopulmonary bypass, she underwent debulking surgery (R2 resection) due to invasion of the apex and septum of the RV. The patient received 3 cycles of chemotherapy (VIDE) to reduce the tumour size and to attempt an R0 resection. Three months later, she presented in cardiogenic shock. The transthoracic echocardiogram (Fig. 1A) showed a mass obstructing the RV outflow tract. Magnetic resonance imaging (MRI) results (Fig. 1B) showed extensive growth of the tumour in the RV and the distal interventricular septum.

After a complete assessment of the patient's body using positron emission tomography-computed tomography (CT) and an MRI, the tumour was staged as T4N0M0. The tumour was invading most of the RV wall and outflow, protruding through the tricuspid valve into the atrium and almost completely occluding the lumen.

After establishing that there was no tumour at the insertion margins via macroscopic inspection, intraoperative biopsies and frozen sections, cardiectomy was performed, followed by

insertion of a TAH. The atrial cuffs were prepared, and the TAH rings were sutured to the cuffs covered by Gore-Tex patches to avoid adhesions. Two vascular grafts were sutured to the aorta and the pulmonary artery. Both ventricles were connected, achieving a stable flow of 4 l/min.

The histology described a primary pleomorphic sarcoma (high-grade spindle cell/intimal sarcoma grade 3, MDM2, CDK4) (Fig. 2). The postoperative course was uneventful.

After 12 months, and because the patient remained in full remission, her case was discussed with clinical oncologists, and she was listed for transplantation. The patient was transplanted, and 24 h later, she developed primary graft dysfunction requiring mechanical support with an Impella RP heart pump system and extracorporeal membrane oxygenation. One week later, a head CT showed a non-survivable brain bleed.

## COMMENTS

High-grade spindle sarcomas are rare. The gold standard of treatment is complete surgical resection [1], which may offer a median survival of 50 weeks. The French sarcoma group [2] reported an overall postoperative survival of 30%, especially in less invasive histological subtypes.

In our case, R0 resection was not an option due to the invasion of the tumour; therefore, the only curative treatment was to perform a total cardiectomy and then to implant a TAH.

After being biopsied, all the edges of the proximal septum were found to be tumour-free.

This strategy was used by another group whose patient died due to postoperative complications [3].

To the best of our knowledge, this is the first case of implantation of a TAH due to a high-grade spindle sarcoma with a



**Figure 1:** (A) Transthoracic echocardiogram: arrow shows the mass  $5 \times 4 \times 3$  cm attached to the right ventricle (RV) apex and the distal septum. (B) Cardiac magnetic resonance imaging: arrow shows the RV outflow tract obstruction by the sarcoma.



**Figure 2:** \*Macroscopic view of the right ventricle outflow tract obstruction by the sarcoma.

survival of 12 months without tumour recurrence. Our patient was tumour-free, haemodynamically stable and able to return to an active social life. No adjuvant therapy was required after the TAH implantation. The patient was transplanted 1 year after the TAH implantation. Despite the poor outcome, the implantation of the TAH increased the patient's life expectancy providing a good quality of life.

In a case in which the patient had a secondary carcinoid cardiac tumour, Reich *et al.* [4] successfully transplanted a heart 14 months after the patient had undergone TAH implantation.

The guidelines regarding candidacy for heart transplantation after malignancies are unclear. The time before a patient can be placed on the transplant list depends on the type of tumour, the response to therapy and the absence of metastatic disease. Therefore, the 5-year remission required to transplant a patient with previous malignancy appears to be arbitrary. Cases of patients with pre-existing neoplasms undergoing successful transplantation after 0–2 years without recurrence of the primary tumour have been reported [5].

As a bridge to transplantation for patients with biventricular failure, TAH is a feasible therapeutic option. For patients with

extensive cardiac tumours and no metastatic disease, TAH could be validated as a bridge to transplantation.

**Conflict of interest:** none declared.

## REFERENCES

- [1] Blackmon SH, Reardon MJ. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas. *Tex Heart Inst J* 2009;36:451–2.
- [2] Isambert N, Ray-Coquard I, Italiano A, Rios M, Kerbrat P, Gauthier M *et al.* Primary cardiac sarcomas: a retrospective study of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014;50:128–36.
- [3] Kremer J, Farag M, Arif R, Brcic A, Sabashnikov A, Schmack B *et al.* Total artificial heart implantation after undifferentiated high-grade sarcoma excision. *Med Sci Monit Basic Res* 2016;22:128–31.
- [4] Reich H, Czer L, Bannykh S, De Robertis M, Wolin E, Amersi F *et al.* Total artificial heart bridge to transplantation for a patient with occult intracardiac malignancy: case report. *Transplant Proc* 2015;47:2291–4.
- [5] Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J *et al.* Listing criteria for heart transplantation: international society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–42.



### 8.2.2 Resultados con el Syncardia® TAH.

En esta sección presentamos nuestros resultados sobre la implantación de TAH en el Hospital de Harefield. Durante un período de 5 años (julio de 2014 - abril de 2019) implantamos un total de 22 Syncardia® TAH en nuestra institución.

La tabla 1 muestra las características demográficas de los pacientes que se sometieron a la implantación de un corazón artificial total. La edad media fue de  $38,67 \pm 16,8$  años. Cuatro (18%) pacientes tenían menos de 16 años en el momento de la implantación y un paciente tenía 12 años.

El índice de masa corporal (IMC) medio fue de  $25,3 \pm 5,4$ . Cuatro (18%) pacientes tenían un IMC superior a 30. La prevalencia del resto de los factores de riesgo cardiovascular se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1:** características demográficas preoperatorias de los pacientes con TAH.

Variable	Pacientes n=22 (%)
Edad (años)	38.7±16.8
Varones	15 (68)
Peso (kg)	75.5±15.3
Altura (cm)	171.4±12
IMC	25.3±5.4
Área de Superficie Corporal	1.9±0.2
Diagnóstico:	
-MCD descompensada	10 (45.5)
-Post trasplante cardíaco	1 (4.5)
-Miocarditis fulminante	2 (9)
-MCH descompensada	1 (4.5)
-Post-cardiotomía	2 (9)
-Tumor cardíaco	1 (4.5)
-Endocarditis	1 (4.5)
-ARVC	1 (4.5)
-MCI	1 (4.5)
-Comunicación interventricular	2 (9)
Hipertension	5 (22.7)
Diabetes Mellitus	2 (9)
Fumador en activo	4 (18)
Hipercolesterolemia	2 (9)
Resultados mostrados como Media ± DS o n (%)	

MCD: Miocardiopatía Dilatada. DAVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho. MCH: Miocardiopatía Hipertrófica. MCI: Miocardiopatía Isquémica.

El 59% de los pacientes que se sometieron a la implantación de un TAH tenían una esternotomía previa. Nueve pacientes (41%) precisaron ventilación mecánica antes de la cirugía y cuatro (18%) necesitaron hemodiálisis durante el preoperatorio.

Dieciséis (72%) pacientes necesitaron soporte mecánico circulatorio previa implantación del TAH. El dispositivo más frecuente que utilizamos fue el ECMO veno-arterial (VA-ECMO), en el 32% de los pacientes. El resto de los dispositivos se especifican en la tabla 2.

**Tabla 2:** Características demográficas preoperatorias de los pacientes con TAH.

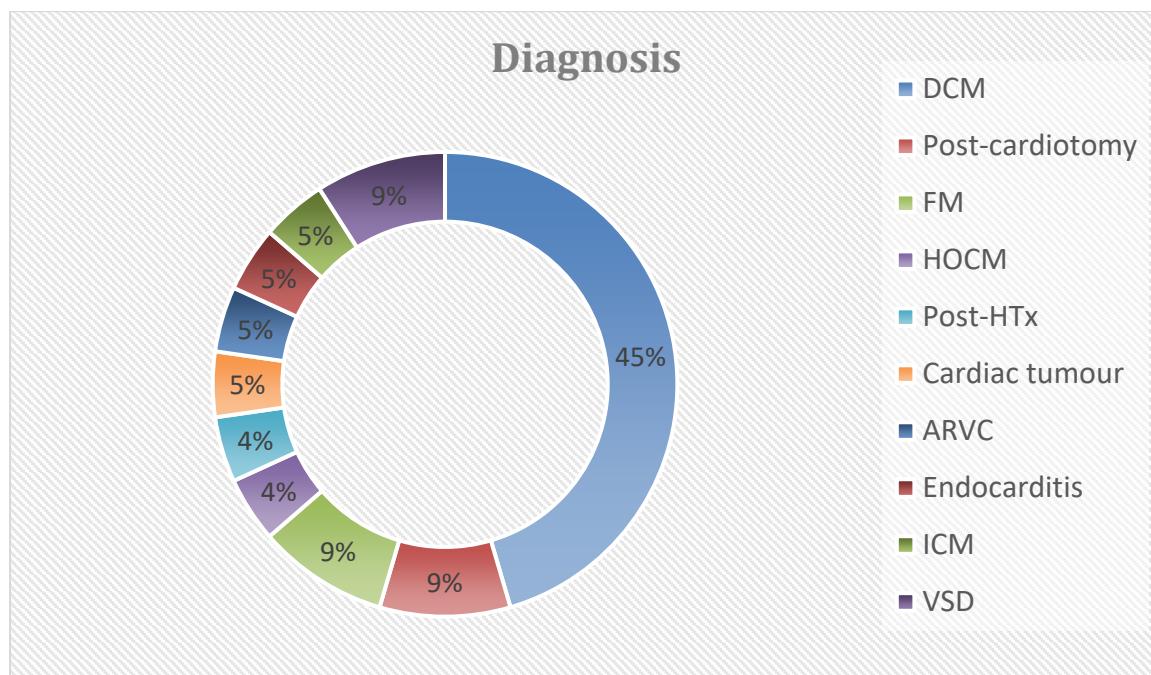
Variable	Pacientes n=22 (%)
<b>Esternotomía previa</b>	13 (59)
<b>FEVI previa al TAH</b>	30.5±18.8
<b>Ventilación mecánica</b>	9 (41)
<b>Hemodiálisis pre-TAH</b>	4 (18)
<b>DAV pre-TAH</b>	16 (72)
<b>-VA-ECMO</b>	7 (32)
<b>-LVAD</b>	3 (13)
<b>-BiVAD Levitronix</b>	2 (9)
<b>-IABP</b>	1 (4.5)
<b>-VA-ECMO + Levitronix</b>	3 (13)
Resultados mostrados como Media ± DS o n (%)	

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; TAH: Corazón Artificial Total; DAV: Dispositivo de Asistencia Ventricular. LVAD: Left Ventricular Assist Device; BiVAD: BiVentricular Assist Device; IABP: Balón de Contrapulsación Intraaórtico.

El tiempo medio de soporte mecánico circulatorio de corto plazo antes de la implantación del TAH fue de 37,1 ± 86 días.

El número máximo de días que un paciente pasó con DAVLD fue de 309 días. Se trató de un paciente que se sometió a la implantación de un LVAD debido a una miocardiopatía idiopática dilatada. Nueve meses después de la implantación de la LVAD, las presiones pulmonares y de enclavamiento seguían siendo altas a pesar de la implantación de LVAD y el tratamiento optimizado con hidralazina y nitratos. La función hepática y renal comenzó a deteriorarse, el paciente estaba en tratamiento antibiótico intravenoso debido a hemocultivos positivos y el ecocardiograma transesofágico reveló insuficiencia aórtica severa. Esto llevó a la decisión de

implantar un corazón artificial total para que el paciente fuera apto para ser incluido en lista para un trasplante cardíaco, debido a las complicaciones adquiridas con la LVAD.



DCM: Dilated Cardiomyopathy. FM: Fulminant Myocarditis. HOCM: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. ARVC: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ICM: Ischaemic Cardiomyopathy; VSD: Ventricular Septal Defect.

**Figura 15:** Diagnóstico en el momento de implantación del TAH.

Las diferentes indicaciones clínicas para la implantación del TAH se muestran en la tabla 1 y 3 y gráficamente en la figura 15. En cuanto a la indicación “corazón no disponible”, se refiere al empeoramiento del paciente durante un tiempo en la lista de espera y necesidad de soporte mecánico circulatorio.



**Tabla 3:** Indicaciones de implantación del TAH.

Diagnóstico inicial	Género/Edad	Razón de implante del TAH	Resultado
MCD descompensada	Varón 62	RVP altas	Trasplantado
MCD descompensada	Varón 21	RVP altas y fallo VD en LVAD	Trasplantado
MCD descompensada	Varón 31	RVP altas y fallo VD en LVAD	Fallecido
MCD descompensada	Mujer 50	Fallo renal y hepático	Fallecido
MCD descompensada	Varón 33	Situación neurológica incierta	Fallecido
MCD descompensada	Varón 26	Ascitis maligna	Fallecido
MCD descompensada	Mujer 39	IMC y RVP altas	Trasplantado
MCD descompensada	Varón 15	Situación neurológica incierta	Trasplantado
MCD descompensada	Varón 48	Corazón no disponible	Fallecido
MCD descompensada	Mujer 16	Corazón no disponible	Trasplantado
Post trasplante cardíaco	Mujer 12	Fallo primario del injerto	Trasplantado
Miocarditis Fulminante	Mujer 39	Situación neurológica incierta	Trasplantado
Miocarditis Fulminante	Varón 39	Situación neurológica incierta	En soporte
Miocardiopatía Hipertrófica	Male 58	Fracaso hepático	Fallecido
Post-cardiotomía	Mujer 47	Fallo renal y hepático	Fallecido
Post-cardiotomía	Varón 16	HLA alto y fallo hepático	Trasplantado
Tumor Cardíaco	Mujer 19	Resección completa imposible	Trasplantado
Endocarditis	Varón 53	HP e insuficiencia mitral	Fallecido
DAVD	Varón 59	Fallo renal y hepático	Fallecido
MCI	Varón 51	Dependiente de ECMO	Fallecido
Comunicación Ventricular	Varón 52	Comunicación interventricular inoperable	Trasplantado
Comunicación Ventricular	Varón 53	Comunicación interventricular inoperable	Fallecido

MCD: Miocardiopatía Dilatada. DAVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho. MCI: Miocardiopatía Isquémica. RVP: Resistencias Vasculares Pulmonares. HLA: human leukocyte antigen. IMC: índice de Masa Corporal. HP: Hipertensión Pulmonar

### **Valoración ecocardiográfica.**

Todos los pacientes se sometieron a un ecocardiograma transesofágico antes de la cirugía. Como se observa en la tabla 2, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio fue de  $30.5 \pm 18.8\%$ . El método de elección para valorar la función del ventrículo derecho usado fue el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE, por sus siglas en inglés). Esta es una medida fácilmente obtenible y se correlaciona bien con otros parámetros estandarizados de la función ventricular derecha. El TAPSE promedio fue de  $8.4 \pm 5.6$  mm. Trece (65%) pacientes tenían insuficiencia mitral moderada o severa. Los resultados se especifican en la tabla 4.

### **Cateterismo derecho.**

Con respecto al cateterismo cardíaco derecho, solo 9 pacientes fueron al laboratorio de hemodinámica antes de la implantación del TAH. Esto nos dio información importante; sin embargo, menos del 50% de los pacientes que se sometieron a la implantación de un corazón artificial total se sometieron a esta prueba. La decisión de realizar este examen se tomó en función de la estabilidad hemodinámica de cada paciente, ya que el traslado al laboratorio de hemodinámica no está exento de riesgos.

**Tabla 4:** Parámetros ecocardiográficos (en blanco) y de cateterismo derecho (en azul).

Variable	Pacientes n=22(%)
TAPSE (mm)	8.4±5.6
Insuficiencia Mitral	18 (82)
-No	3 (13)
-Leve	4 (18)
-Moderada	9 (41)
-Severa	5 (22.7)
Resistencias Vasculares Pulmonares (W)	3.48±1.5
RVP después de NPS (W)	2.3±0.8
Presión de Enclavamiento	26.5±9.7
Presión de Enclavamiento después de NPS	19±6.7
Presión Ventricular Derecha (mmHg)	17.5±5.2
Presión Auricular Derecha (mmHg)	18.2±8.5
Presión Media Arteria Pulmonar (mmHg)	37±12.7
Presión Media Arteria Pulmonar después de NPS (mmHg)	28±5.8

<b>Saturación de la arteria pulmonar</b>	<b>46.8±17.7</b>
Resultados mostrados como Media ± DS o n (%)	

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. NPS: Nitroprusiato sódico.

### **Valoración bioquímica.**

**Tabla 5:** Parámetros sanguíneos preoperatorios.

<b>Variable</b>	<b>Pacientes N= 22(%)</b>
Bilirrubina (μmol/l)	24.1±13.2
INR	1.30±0.7
APTT (seg)	58.1±28
ALT (U/l)	66.7±111.5
ALP (U/l)	122.4±57.5
Creatinina (μmol/l)	104.5±52.3
Urea (mg/dl)	12.9±7.5
Filtrado Glomerular (eGFR) mL/min/1.73m <sup>2</sup>	87±40.5
Resultados mostrados como Media ± DS o n (%)	

INR: international normalized ratio. APTT: activated Partial Thromboplastin Time. ALT: alanine aminotransferase.  
ALP: alkaline phosphatase.

Los valores sanguíneos se midieron al primer y segundo mes tras la implantación y el objetivo se centró en evaluar la mejora de la función de los diferentes órganos diana.

En las siguientes tablas, se muestran comparaciones por pares entre los valores sanguíneos preoperatorios/basales y el primer mes posterior a la implantación del TAH; y los valores sanguíneos preoperatorios/basales y el 2º mes posterior a la implantación del TAH.

Todos los valores excepto ALT siguen una distribución normal y los resultados se expresan como "media ± DE". Para analizar los resultados de ALT, se realizaron pruebas no paramétricas y los resultados se expresaron como "mediana [IQR]".

Aunque muchos valores no alcanzan significación estadística, ya que podríamos estar penalizados por el tamaño de la muestra y, por lo tanto, por la falta de potencia, la tendencia muestra que todos los parámetros, excepto ALP, mejoraron después del primer y segundo mes posteriores a la implantación de TAH.

**Tabla 6:** Comparaciones por pares entre los valores sanguíneos basales y el primer mes posterior a la implantación de TAH.

Variable	Media $\pm$ DS Mediana [IQR]	p valor
Bilirrubina preop ( $\mu\text{mol/l}$ )	27 $\pm$ 13	0,02
<b>Bilirrubina 1º mes</b>	<b>22<math>\pm</math>15</b>	
ALP preop (U/l)	113 $\pm$ 56	0,024
<b>ALP 1º mes</b>	<b>219<math>\pm</math>129</b>	
ALT preop (U/l)	30 [IQR (19-84)]	0,02
<b>ALT 1º mes</b>	<b>26 [IQR (17-30)]</b>	
Creatinine preop ( $\mu\text{mol/l}$ )	119 $\pm$ 44	0,383
<b>Creatinine 1º mes</b>	<b>112<math>\pm</math>64</b>	
Urea preop (mg/dl)	13 $\pm$ 7	0,05
<b>Urea 1º mes</b>	<b>13<math>\pm</math>9</b>	

ALT: alanine aminotransferase. ALP: alkaline phosphatase.

**Tabla 7:** Comparaciones por pares entre los valores sanguíneos basales y el segundo mes posterior a la implantación de TAH.

Variable	Media $\pm$ DS Mediana [IQR]	p valor
Bilirrubina preop ( $\mu\text{mol/l}$ )	28 $\pm$ 11	0,25
<b>Bilirrubina 2º mes</b>	<b>22<math>\pm</math>15</b>	
ALP preop (U/l)	122 $\pm$ 63	0,49
<b>ALP 2º mes</b>	<b>214<math>\pm</math>239</b>	
ALT preop (U/l)	30 [IQR (19-84)]	0,02
<b>ALT 2º mes</b>	<b>17 [IQR (14-27)]</b>	
Creatinine preop ( $\mu\text{mol/l}$ )	113 $\pm$ 44	0,09
<b>Creatinine 2º mes</b>	<b>97<math>\pm</math>69</b>	
Urea preop (mg/dl)	15 $\pm$ 8	0,19
<b>Urea 2º mes</b>	<b>10<math>\pm</math>7</b>	

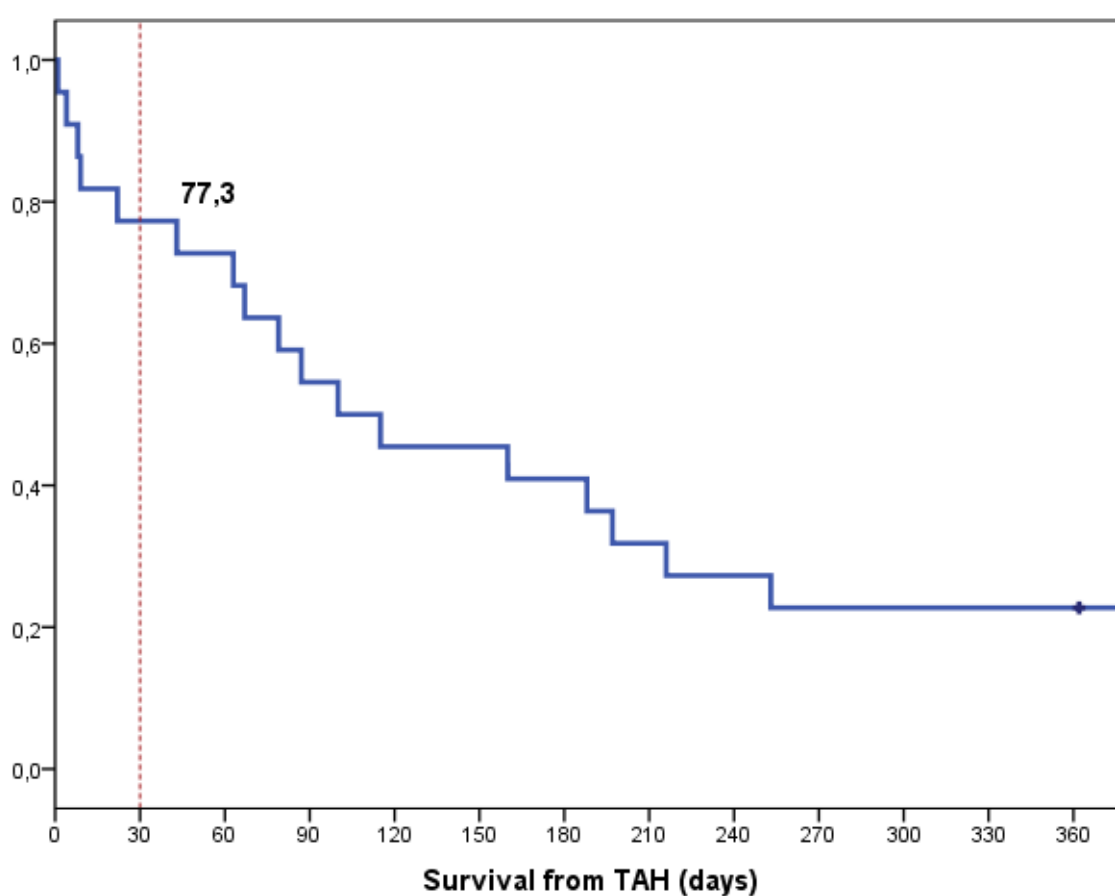
ALT: alanine aminotransferase. ALP: alkaline phosphatase.

### 8.2.2.1 Supervivencia.

Los 22 pacientes con TAH fueron seguidos durante una mediana de 137 días (IQR 37,75-290,5), rango 1-1733 días. Durante este seguimiento fallecieron 18 pacientes (81%).

A los 30 días de la implantación del TAH, 17 pacientes (77%) estaban vivos. La supervivencia estimada de Kaplan-Meier a los seis meses fue del 41% y al año del 22,7%.

La mediana de la duración de soporte con TAH fue de 75,5 días (IQR 19,5-201,75) con un rango de 1-679. En el momento de la finalización de este trabajo (30/01/2021), hay un paciente en casa con TAH después de 679 días.

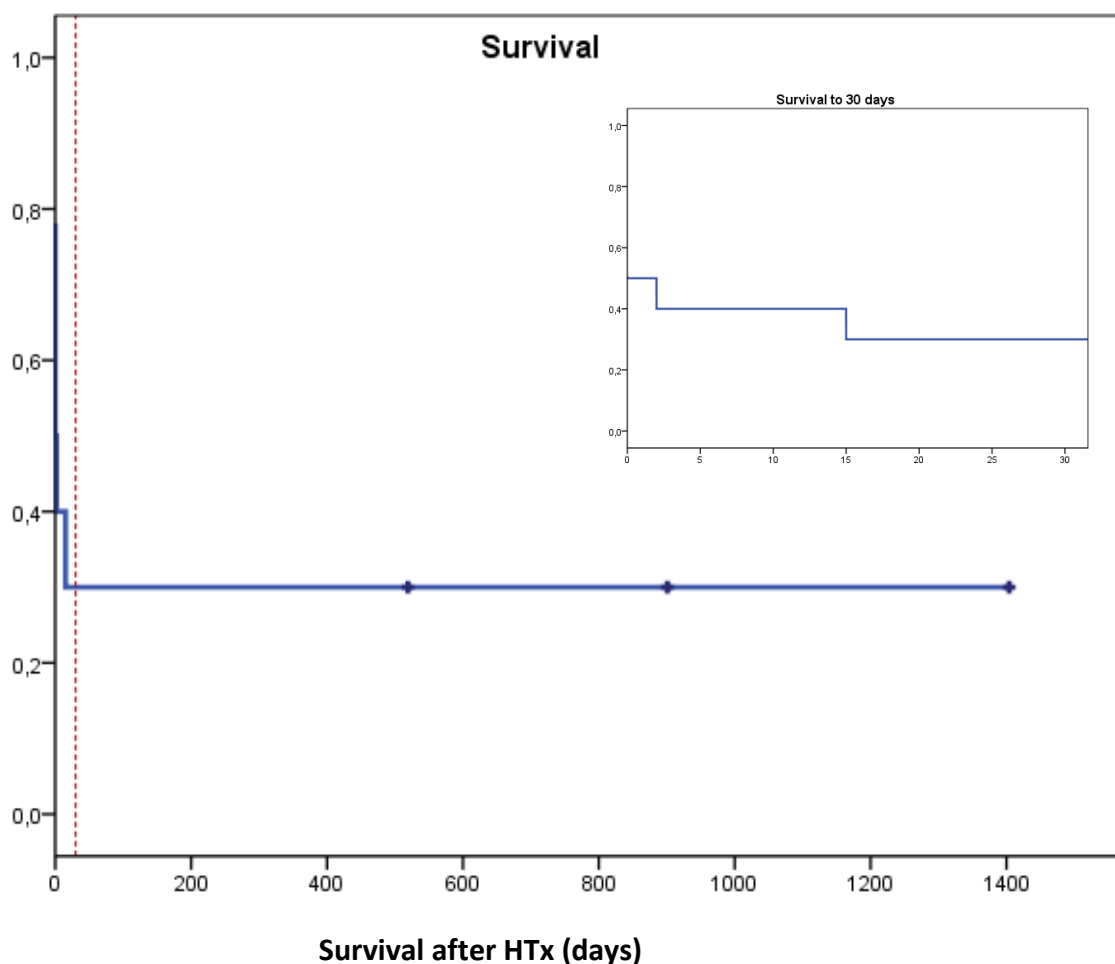


**Figura 16:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para todos los pacientes con TAH.

Diez (45%) de los 22 pacientes fueron trasplantados con éxito después de un tiempo de soporte medio de 178,5 días (IQR 63-308,75), con un paciente en TAH durante 476 días antes de ser trasplantado con éxito.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con TAH que fueron trasplantados fue de 256,5 días (IQR 187,75-1269,5). Durante este seguimiento fallecieron 7 (70%). Es importante tener en cuenta que todos los pacientes que sobrevivieron los primeros 30 días después del trasplante cardíaco siguen vivos.

La supervivencia media de la cohorte de pacientes que se sometieron a trasplante y sobrevivieron al período perioperatorio (30 días) es de 379,5 días  $\pm$  642,2 días.



**Figura 17:** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para todos los pacientes trasplantados después de la implantación del TAH. El cuadro pequeño muestra la curva de supervivencia de los primeros 30 días después del trasplante cardíaco.

### 8.2.2.2 Complicaciones.

**Tabla 8:** Complicaciones postoperatorias.

Variable	Pacientes N= 22 (%)
ACVA embólico	4 (18)
Hemorragia intracraneal	1 (4,5)
Hemodiálisis	18(81)
Necesidad de traqueostomía	14(63)
Reintervención por sangrado	14 (63)
Hemólisis	2 (9)
Trombosis del dispositivo	0

ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

En cuanto a las complicaciones, observamos 5 accidentes cerebrovasculares, 4 de origen embólico y 1 hemorragia cerebral. De estos, solo un paciente tuvo daño cerebral significativo y falleció a los 309 días de soporte con el TAH. El resto fueron accidentes cerebrovasculares con mínimo impacto clínico.

Todos los pacientes, excepto 2 necesitaron terapia de hemodiálisis después de la implantación del TAH.

Después de la implantación del TAH, y durante su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, 14 (63,6%) pacientes necesitaron una traqueotomía como parte del proceso de destete respiratorio.

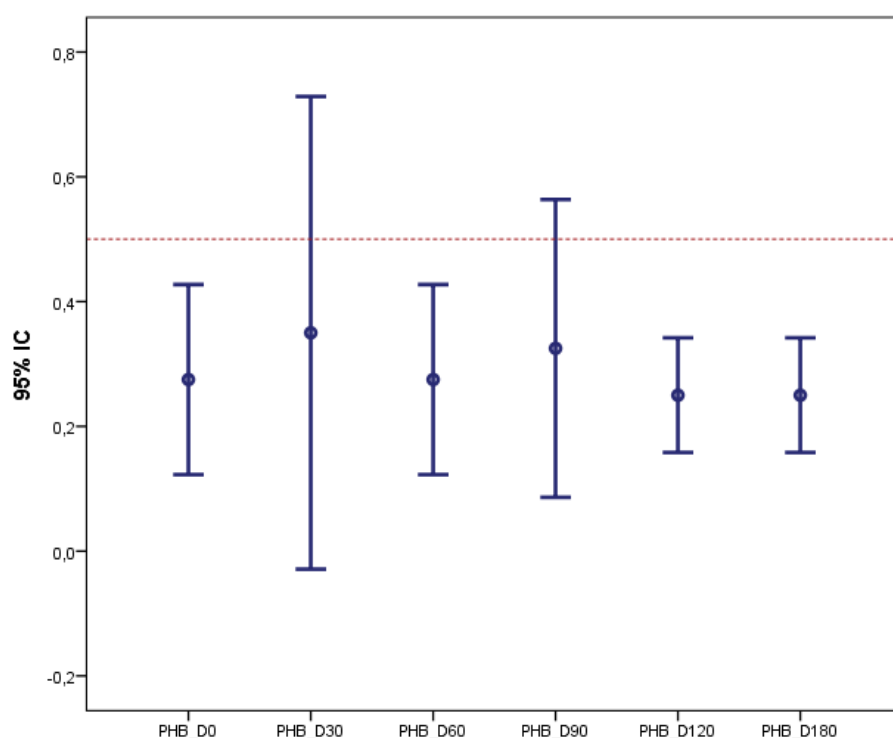
Es importante destacar la alta tasa de reexploración quirúrgica por sangrado; hasta 14 (63,6%) pacientes. El tiempo medio de reintervención por sangrado después de la implantación del TAH fue de 5 días  $\pm$  2,7.

Dos pacientes tuvieron una infección significativa de la *driveline* o línea de transmisión y fueron tratados con antibióticos hasta el momento del trasplante. No encontramos ningún fallo mecánico del dispositivo.

La mediana de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 24 días (IQR 9-60).

### ***Marcadores de hemólisis.***

En la figura 18 y la tabla 9, mostramos valores específicos para los marcadores de hemólisis. En la figura 18 se muestra la variabilidad en la hemoglobina plasmática durante los primeros 6 meses después de la implantación de TAH. Los resultados son consistentes con una tasa muy baja de hemólisis en pacientes con TAH. En la tabla 9 se muestran las comparaciones por pares entre la lactato deshidrogenasa (LDH) basal y los primeros 6 meses después de la implantación. Todos ellos muestran un aumento no significativo en comparación con los valores basales, una vez más consistente con una baja tasa de hemólisis.



**Figura 18:** El diagrama muestra la variabilidad en la hemoglobina libre en plasma durante los primeros 6 meses posteriores a la implantación del TAH. La barra roja muestra el nivel a partir del cual consideramos hemólisis (hemoglobina libre en plasma > 0,5 µmol /l).



**Tabla 9:** Comparaciones por pares entre los valores basales de LDH y los valores a los 30, 60, 90, 120 y 180 días post-implantación del TAH.

Variable	Media $\pm$ DS	p valor
LDH base	1148 $\pm$ 776	0,065
LDH 30 días	1841 $\pm$ 690	
LDH base	1259 $\pm$ 847	0,333
LDH 60 días	1737 $\pm$ 875	
LDH base	1176 $\pm$ 691	0,193
LDH 90 días	2048 $\pm$ 1362	
LDH base	1176 $\pm$ 691	0,158
LDH 120 días	1816 $\pm$ 695	
LDH base	1165 $\pm$ 612	0,260
LDH 180 días	1539 $\pm$ 436	

LDH: Lactate dehydrogenase

### **Resultados generales.**

En resumen, en la tabla 10 se muestran los resultados, hasta la fecha de finalización de este doctorado, de todos los pacientes que se sometieron a implante de TAH.

**Tabla 10:** Resultados generales de los pacientes con TAH.

Variable	Pacientes N= 22 (%)
En soporte	1 (4,5)
Fallecidos durante TAH	11 (50)
Trasplantados	10 (45.5)
Vivos al seguimiento	4 (18)

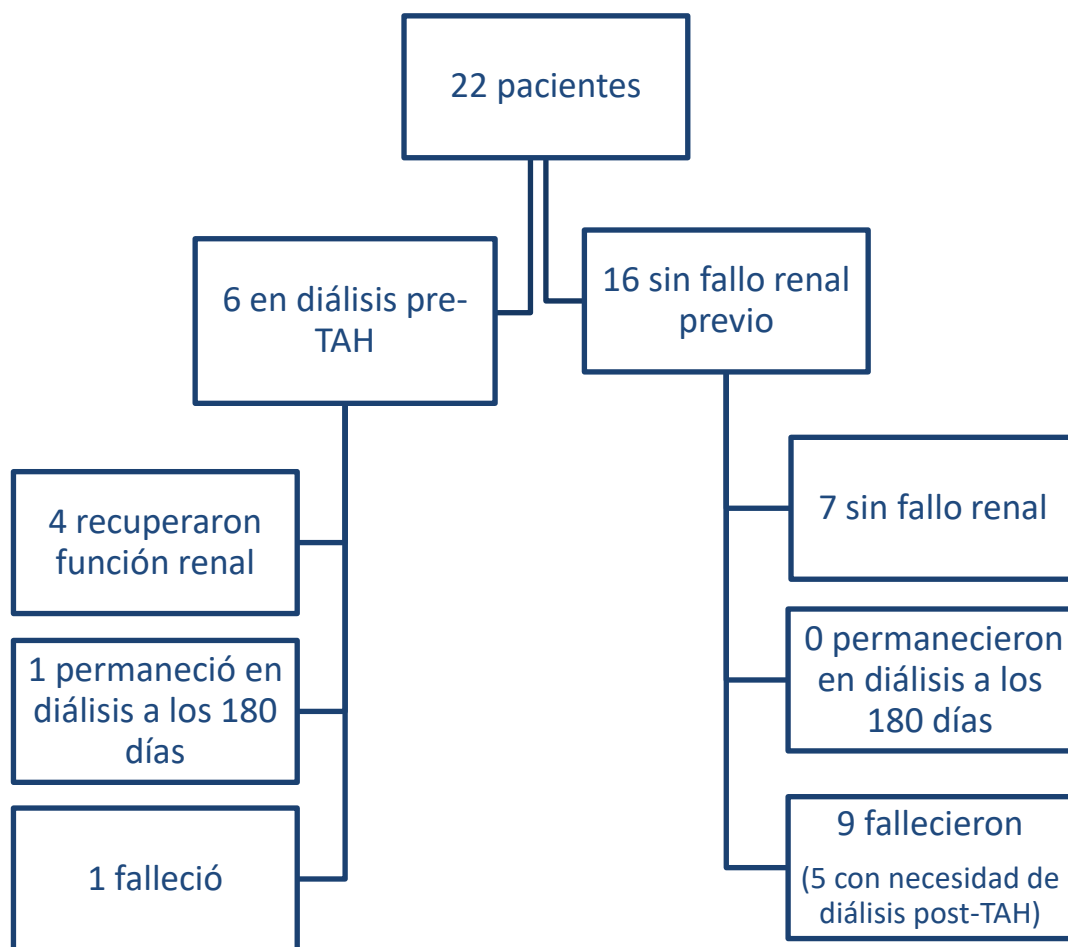
### **8.2.2.3 Función renal.**

Todos los pacientes que se sometieron a la implantación de un TAH se incluyeron en el análisis de la función renal.

Se analizaron los valores preoperatorios de función renal. Los datos de recuperación renal se obtuvieron al mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses después de la implantación del TAH.

La necesidad de diálisis se consideró y contabilizó como función renal no recuperada. Hasta el 70% de los pacientes estaban en soporte mecánico circulatorio antes de la implantación del TAH y todos los pacientes se sometieron a la cirugía en circunstancias urgentes o emergentes.

En el siguiente gráfico mostramos los resultados desde el punto de vista de la función renal de los 22 pacientes que se sometieron a la implantación de un TAH. Es importante señalar que, a los 3 meses posteriores a la implantación, solo un paciente, que anteriormente recibía diálisis, seguía en diálisis.

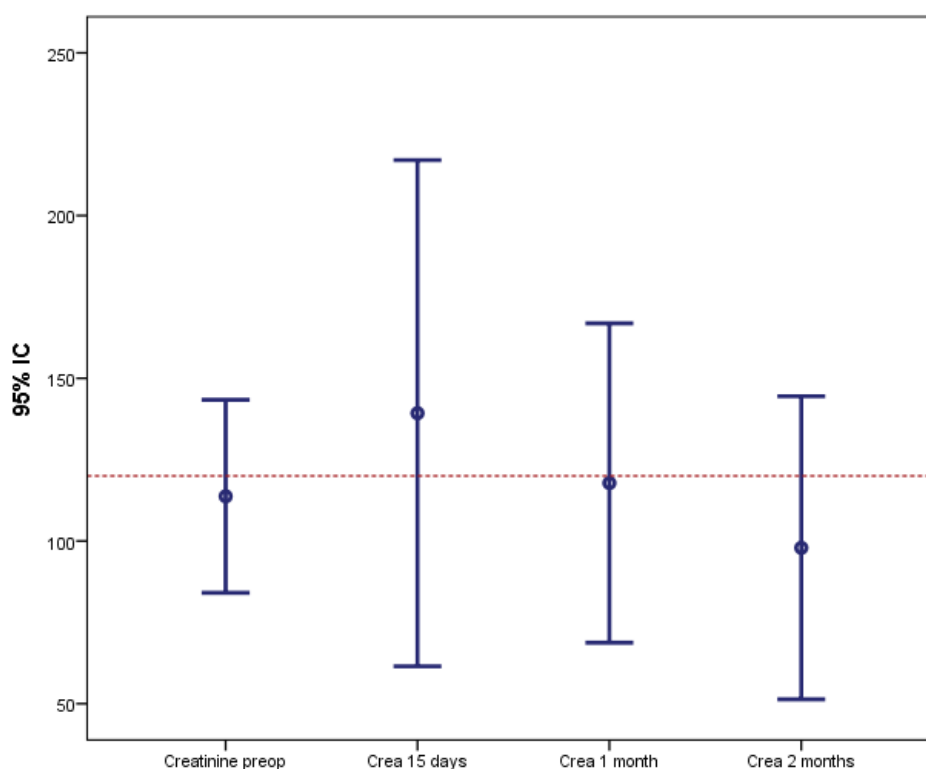


**Figura 19:** Resultados de la función renal

**Tabla 11:** comparaciones por pares entre los valores basales de la tasa de filtración glomerular y los valores a los 30, 60, 90, 120 y 180 días post-implantación del TAH.

Variable	Media $\pm$ DS	p valor
eGFR base	53 $\pm$ 12	0,026
<b>eGFR 30 días</b>	<b>41,5<math>\pm</math>7</b>	
eGFR base	48 $\pm$ 16	0,184
<b>eGFR 60 días</b>	<b>35<math>\pm</math>23</b>	
eGFR base	52 $\pm$ 7	0,546
<b>eGFR 90 días</b>	<b>41<math>\pm</math>26</b>	
eGFR base	54 $\pm$ 11	0,668
<b>eGFR 120 días</b>	<b>61<math>\pm</math>30</b>	
eGFR base	48 $\pm$ 16	0,353
<b>eGFR 180 días</b>	<b>57<math>\pm</math>21</b>	

eGRF: Estimated Glomerular Filtration Rate



**Figura 20:** tendencia de mejora de los valores de creatinina durante los primeros 2 meses posteriores a la implantación de TAH. La barra roja se fija en 120  $\mu\text{mol/l}$ .

En nuestra cohorte, observamos que el 27% (6) de los pacientes sufren insuficiencia renal concomitante. Aquellos pacientes que no necesitaban diálisis antes de la implantación del TAH presentan una tasa de filtración glomerular media de  $92 \pm 42 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Los valores preoperatorios de creatinina fueron  $104.5 \pm 52.3 \mu\text{mol/l}$  y urea de  $12.9 \pm 7.5 \text{ mg/dl}$ .

El 56% de los pacientes sin insuficiencia renal antes del TAH pero que la desarrollaron después de la cirugía y el 27% de los pacientes que padecían insuficiencia renal antes de la implantación del TAH mejoraron postoperatoriamente.

Observamos que el grado de insuficiencia renal de los pacientes con TAH mejoró a los 90 días de seguimiento en comparación con los valores preoperatorios. Solo un paciente permaneció en diálisis a los 6 meses después de la implantación. Por lo tanto, el 50% de nuestros pacientes que estaban en diálisis antes de la cirugía o que lo necesitarían después del implante del TAH recuperaron la función renal hasta el punto de ser incluíbles en el programa de trasplante

cardíaco. El resto de los pacientes fallecieron antes de los 90 días debido a otras causas y uno permaneció en diálisis hasta 6 meses después de la implantación.

#### 8.2.2.4 Estudios de corazón artificial total con dispositivo Syncardia.

**Tabla 12:** Comparación de diferentes estudios con el uso del corazón artificial total.

ESTUDIO	PERIODO	PACIENTES Edad media	DAV Preop	Soporte medio	Complicaciones	Supervivencia al TxC	Supervivencia tras TxC
<b>Copeland et al* (36)</b>	1993-2002	81 Edad: 51	IABP: 36% <b>Otros DAV excluidos</b>	79 días	Neurológica: 27% Reintervención: 21%	79%	1 año: 86%
<b>Copeland et al (77)</b>	1993-2009	101 Edad: 48,5	IABP: 25% <b>Otros DAV excluidos</b>	87 días (1-441)	Neurológica: 8 % Reintervención: 25 %	68,3%	1 año: 76,5%
<b>El-Banayosy et al (78)</b>	2001-2003	42 Edad: 51	DAV: 35% (ECMO: 11%)	86 días (1-291)	Neurológica: 10% Reintervención: 19%	26%	<i>Sin datos</i>
<b>Kirsch et al (79)</b>	2000-2010	90 Edad: 46	IABP: 6% ECMO: 22%	84 días (1-529)	Neurológica: 9% Reintervención: 4%	61%	1 año: 78,2%
<b>Nguyen et al (80)</b>	2004-2016	13 Edad: 45	IABP: 91%	46 días (1-384)	Neurológica: 16% Reintervención: 38%	77%	1 año: 56%
<b>Monteagudo Vela (PhD)</b>	2014-2019	22 Edad: 38	<b>DAV: 72%</b> (ECMO: 32%; LVAD: 13%; Levitronix: 22%; IABP:5%)	75 días (1-476)	Neurológica: 18% <b>Reintervención: 63%</b>	45,5%	1 año: 30%
<b>INTERMACS database</b>	2006-2017	339	??	??	??	??	1 año: 56%

DAV: Dispositivos de Asistencia Ventricular. IABP: Intra Aortic Balloon Pump (Balón de Contrapulsación Intraaórtico)

En nuestra cohorte, es innegable que nuestros pacientes estaban extremadamente enfermos con hasta un 72% de ellos en soporte mecánico circulatorio previo a la implantación del TAH. Es importante resaltar que el 67% de ellos eran dispositivos diferentes al balón de contrapulsación intraaórtico. Esta es una de las principales diferencias con todos los estudios descritos anteriormente en la tabla 13 y que pueden justificar que nuestra supervivencia sea más baja y nuestra tasa de reintervención por sangrado más alta.

Ambos estudios de Copeland et al (36, 77) incluyen un total de 101 pacientes consecutivos. Estos estudios, como se indica a continuación, tienen criterios de inclusión muy restrictivos y eliminan a los pacientes más críticos con fallo renal agudo o disfunción hepática y en soporte mecánico circulatorio que no sea IABP.

**\* Criterios de exclusión de Copeland et al:**

- Uso de cualquier dispositivo de asistencia mecánica otro IABP.
- Resistencias vasculares pulmonares  $\geq 640 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  ( $\geq 8$  unidades de Woods).
- Necesidad de diálisis en los 7 días anteriores.
- Creatinina sérica  $\geq 5 \text{ mg / dl}$  ( $440 \mu\text{mol / l}$ ).
- Bilirrubina  $\geq 5 \text{ mg / dl}$  ( $29 \mu\text{mol / l}$ ).

En nuestra cohorte, observamos una tasa de necesidad de reexploración quirúrgica por sangrado o taponamiento cardíaco del 63%. La mayoría de nuestros pacientes se encontraban en el Intermacs 1 con anticoagulación sistémica y fracaso multiorgánico previo a la implantación del TAH. El número de días desde la implantación del TAH hasta la reintervención por sangrado fue de  $5 \text{ días} \pm 2,7$ .

### **8.2.3 Uso del cateterismo derecho y otros dispositivos para medir la presión de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares.**

La medición de la presión de la arteria pulmonar (PAP) y las resistencias vasculares pulmonares es uno de los requisitos obligatorios como parte de la evaluación previa al trasplante cardíaco. El cateterismo cardíaco derecho (RHC) es una de las técnicas de rutina utilizada en evaluación pre-trasplante.

La monitorización de la presión de la arteria pulmonar se puede guiar por ecocardiografía, pero en la práctica es común repetir cateterismos para determinar cambios de presión de la arteria pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares en pacientes candidatos a trasplante cardíaco. Sería útil tener un sistema de medida continua de la presión de la arteria pulmonar especialmente para prever fallo VD antes del trasplante o de la implantación de una asistencia circulatoria.

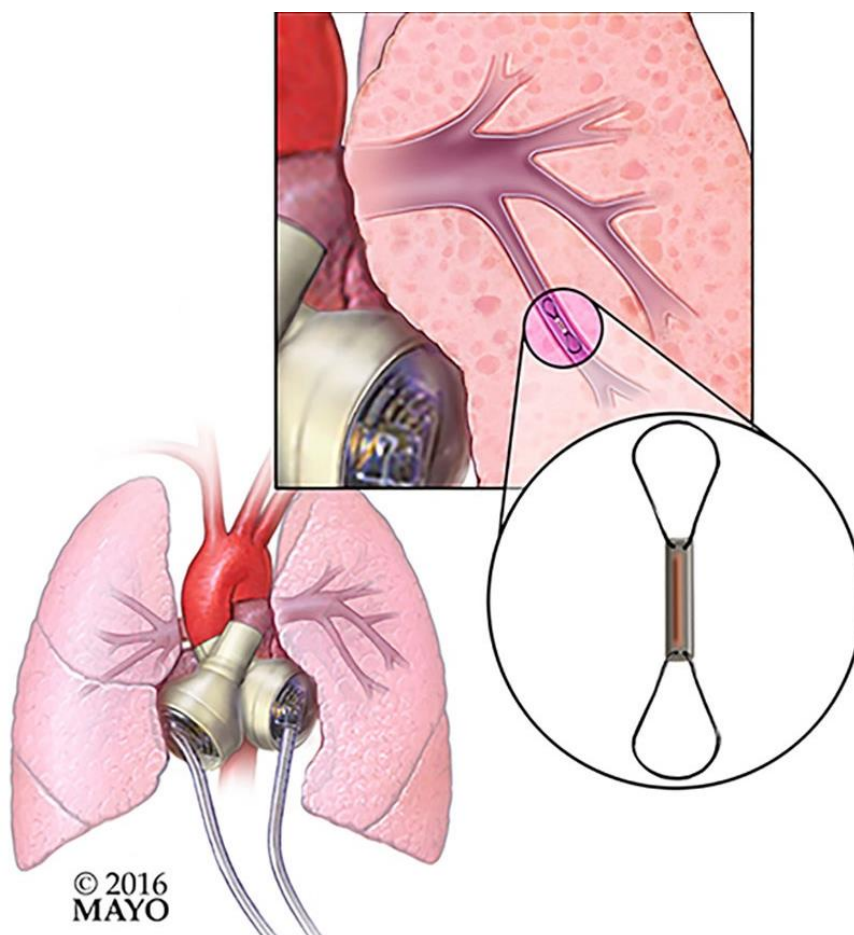
El sistema CardioMEMS™ HF es el único sistema inalámbrico aprobado por la FDA para controlar y evaluar de forma inalámbrica distintos parámetros hemodinámicos que influyen en el curso de los pacientes con insuficiencia cardíaca (81).

Es un pequeño dispositivo (15 × 3 mm) con una encapsulación de silicio y nitinol que lo ancla a la arteria pulmonar para evitar que migre. El implante se realiza de forma percutánea a través de un catéter de calibre 12 Fr que se introduce hasta la arteria pulmonar. Se utiliza para controlar los cambios en la PAP y esto sirve como herramienta de control y gestión del tratamiento dirigido para pacientes con insuficiencia cardíaca, así como evidencia de indicador temprano de la aparición de síntomas de empeoramiento de la dicha patología.

El estudio Champion (82), es un estudio randomizado en el que participaron más de 550 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III de la NYHA. Se implantó un dispositivo CardioMEMS™ a todos los pacientes. Se dividieron en dos grupos y en el grupo de tratamiento se optimizó el tratamiento de la IC guiados o ayudados por la información del CardioMEMS™. En el grupo control, se estableció el tratamiento de la IC sin ayuda de los datos del CardioMEMS™. En el grupo de tratamiento se alcanzó una reducción del 28% en la tasa de rehospitalizaciones en los primeros 6 meses siguientes al implante, así como una reducción de la mortalidad.



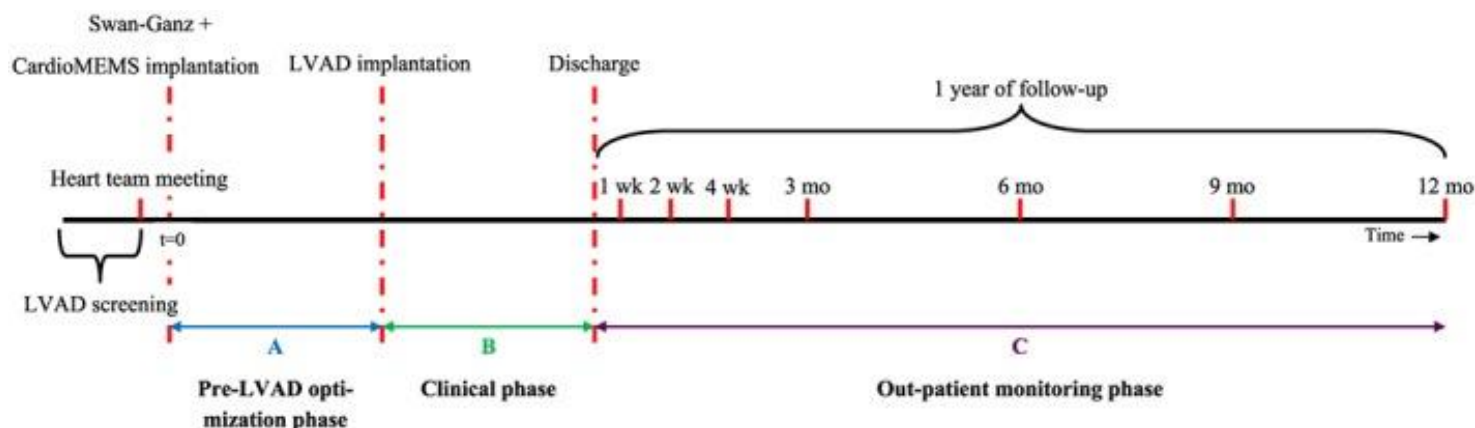
Actualmente se utiliza como herramienta para valorar los cambios en la presión de la arteria pulmonar y así detectar de forma precoz posibles descompensaciones cardíacas, indicadores directos del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.



**Figura 21:** Muestra la ubicación del sensor implantable de monitorización remota de la presión arterial pulmonar. (Fundación Mayo para la Educación e Investigación Médica).

Actualmente, esta nueva tecnología solo se utiliza en ensayos clínicos (83, 84). Hay algunos resultados del uso de CardioMEMS™ HF para la optimización previa al implante de un DAVLD. Esta información hemodinámica diaria adicional sumada a los signos clínicos clásicos, los valores sanguíneos y la ecocardiografía podría ser muy importante para la optimización pre-implante. Por lo tanto, el tratamiento dirigido del ventrículo derecho junto con la optimización de la función renal podría reducir el riesgo preoperatorio de insuficiencia renal y fallo ventricular derecho. Además, la combinación de CardioMEMS™ y DAVLD podría

permitir la telemonitorización de pacientes una vez implantada el DAVLD y así modificar y optimizar el tratamiento así como detectar de forma precoz el fallo ventricular derecho (84).



**Figura 22:** Descripción general del estudio: factibilidad y valor clínico de la monitorización de la presión de la arteria pulmonar con el dispositivo CardioMEMS™ para optimizar y guiar el tratamiento en pacientes con HeartMate 3™ (85).

Nuestra experiencia plantea la dificultad de medir la presión arterial pulmonar en pacientes con un corazón artificial total. No solo una vez que se ha implantado el dispositivo, sino también antes de la implantación del TAH. Tal y como mostramos en el apartado de resultados, son pacientes muy enfermos y hasta el 70% necesitaron soporte mecánico circulatorio antes de la implantación del TAH. Este hecho hace que la medición de la presión pulmonar, así como las resistencias vasculares pulmonares (PVR) sea muy difícil y de lugar a resultados posiblemente sesgados. Además, parecen más fiables las medidas de tendencia gracias a la monitorización continua como la que se obtiene con CardioMEMS™ que una medida aislada de cateterismo derecho, más si está con algún dispositivo de asistencia.

Si disponible, las lecturas de la presión pulmonar pueden proporcionar una evaluación precisa en pacientes con un corazón artificial total, lo que puede facilitar el manejo médico y la evaluación y selección del mejor momento para ser trasplantados.

Una opción que se ha utilizado en algunos estudios (86, 87) es la implantación de un sistema CardioMEMS™ HF antes de la implantación del TAH para medir sistemáticamente los parámetros hemodinámicos que guiarán el tratamiento posterior y la candidatura al trasplante cardíaco.

#### 8.2.4 Syncardia® y tumores cardíacos.

En el artículo *Cardiac Tumours invading the Right Ventricle; Aggressive Surgical Management with Backup Mechanical Circulatory Support if necessary*. Surgical Oncology 34 (2020) 190–194. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.04.006> describimos nuestra experiencia durante los últimos 5 años en pacientes con tumores cardíacos complejos.

Este artículo incluye la experiencia en Harefield en la cirugía de los tumores cardíacos (88). Se describe el curso de 6 pacientes con una mediana de edad de 30 años incluyendo la necesidad de asistencia circulatoria.

En todos los pacientes, el tumor invadía el ventrículo derecho. Tres pacientes fueron sometidos a cirugía citorreductora en otros centros antes de la cirugía en nuestra institución.

**Tabla 13:** Características demográficas de nuestros pacientes.

ID	AGE	SITE	HISTOLOGY	TYPE	PRIMARY TUMOUR	PREVIOUS SURGERY	METASTASIS AT SURGERY
1	23	RV	Spindle cell sarcoma	Malignant	Heart	Debulking	M0
2	37	RV	Metastatic synovial sarcoma	Malignant	Synovial sarcoma R knee	Debulking	Heart
3	21	RA-RV	Synovial sarcoma	Malignant	Heart	No	M0
4	50	RA-RV-PA	Spindle cell sarcoma	Malignant	Heart	No	M0
5	25	LV-RV	Haemangioma with atypical cells	?Benign	Heart	No	M0
6	21	RA-RV	Intimal Sarcoma	Malignant	Heart	Debulking	Infraespinatus muscle

RV: Right Ventricle; RA: Right Atrium; PA: Pulmonary Artery; LV: Left Ventricle; M0: no metastasis

Los estudios preoperatorios de los pacientes programados para cirugía electiva incluyeron ecocardiograma transtorácico, una tomografía computarizada de todo el cuerpo, una resonancia magnética del corazón y una tomografía computarizada por emisión de positrones.

En cuanto a la afectación cardíaca, un paciente tenía afectación biventricular, el septo interventricular estaba invadido en 4 pacientes y 2 pacientes tenían crecimiento extracardíaco, uno invadiendo la arteria pulmonar y la aorta, y otro paciente con invasión del pericardio y las estructuras hiliares en el lado derecho.

En cuanto a los síntomas de presentación, el estado clínico varió desde shock cardiogénico, taquicardia ventricular y fatiga.

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con la intención de realizar una resección R0. La resección completa se logró en 4 casos, 3 con resección-reconstrucción exitosa y uno con cardiectomía total e implantación de un corazón artificial total.

Describimos una tasa de supervivencia de 29.5 meses desde el diagnóstico del tumor y 19.8 meses desde el tratamiento quirúrgico en nuestra institución hasta la muerte o el trasplante. La supervivencia total es del 83,3%. (5/6). La supervivencia en el grupo de pacientes con enfermedad maligna es del 80% (4/5). Los pacientes con resección R0 tienen una supervivencia media de 32 meses.

Concluimos que la cirugía radical completa es el único tratamiento curativo para pacientes que padecen tumores cardíacos malignos. La disponibilidad de soporte mecánico circulatorio nos permite un abordaje quirúrgico más radical incluso realizando una cardiectomía total si fuera necesario y posterior implantación de un corazón artificial total. Esto posiblemente resulte en un aumento significativo en las resecciones “R0” o con márgenes quirúrgicos negativos.

En el artículo ***Total Artificial Heart Implantation after Right Ventricular Intimal Spindle Cell Sarcoma***. Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Apr 21. pii: ezz117. DOI: [10.1093/ejcts/ezz117](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz117) describimos el caso de un sarcoma cardíaco invasivo que a pesar de llevar a cabo una resección radical los márgenes quirúrgicos eran positivos (resección R1) y fue necesaria una cardiectomía total e implantación de un corazón artificial total para conseguir la resección R0. Esto nos permitió “puentear” con éxito a una mujer de 21 años después de 1 año de soporte con TAH al trasplante de corazón.

### ***Anticoagulación y Corazón Artificial Total.***

En el artículo ***Concordance between Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Measurements in Syncardia Total Artificial Heart Recipients Receiving Postoperative Anticoagulation with Unfractionated Heparin.*** The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 39, Issue 4, S447, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.267> describimos un método novedoso para guiar la transición de TTPA a anti-FXa para los receptores de TAH que podría generalizarse a otras formas de DAV. Concluimos que los niveles bajos de anticoagulación no se asociaron con secuelas adversas porque los efectos prohemorrágicos prevalecen sobre los efectos protrombóticos en los receptores de TAH. La influencia de ciertos marcadores de infección y función hepática proporciona valores de TTPA falsamente bajos cuando el anti-FXa está dentro de rango.

### **8.2.5 Discusión.**

De 2014 a 2019, implantamos un total de 22 Corazones Artificiales Totales Syncardia® TAH (68% hombres y edad media  $38 \pm 16$  años) en situación de shock cardiogénico refractario secundario a miocardiopatía dilatada (45%) o miocarditis fulminante (9%) y a otras causas (46%).

Antes de la implantación, la fracción de eyección media era del  $30\% \pm 18\%$ , 13 (59%) pacientes habían sido sometidos a cirugía cardíaca previa, 16 (72%) estaban en soporte con dispositivos de asistencia mecánica circulatoria de los cuales el 58.5% era de corta duración y 13% de larga duración, 9 (41%) dependían de ventilación mecánica y 4 (18%) pacientes estaban en diálisis.

La mediana de duración del soporte TAH fue de 75,5 días (IQR 19,5-201,75) con un rango de 1-679.

Diez (45%) de los 22 pacientes fueron trasplantados con éxito después de un tiempo medio de 178,5 días (IQR 63-308,75), con un paciente con TAH durante 476 días antes de ser trasplantado con éxito.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con TAH trasplantados fue de 256,5 días (IQR 187,75-1269,5). Durante este seguimiento fallecieron 7 (70%). Es importante tener en cuenta que todos los pacientes que sobrevivieron los primeros 30 días después del trasplante de corazón siguen vivos.

Las complicaciones incluyeron accidente cerebrovascular ( $n = 5$ , 22%), síndrome de dificultad respiratoria aguda que requirió intubación prolongada y traqueotomía ( $n = 14$ , 63%) e insuficiencia renal aguda que requirió diálisis temporal ( $n = 18$ , 81%). Diez (45,5%) pacientes sobrevivieron al trasplante después de una media de  $206 \pm 147$  días de soporte (Rango 12-476).

En el momento de la conclusión de este trabajo, hay un paciente en casa después de 679 días con TAH.

El desarrollo de dispositivos de asistencia ventricular izquierda y la necesidad de aportar soporte circulatorio biventricular llevó a la necesidad de un dispositivo de asistencia biventricular, y así nació el **Corazón Artificial Total**.

Como con cada nuevo dispositivo, es importante comprender los costes y los resultados de dicha inversión en el campo de la insuficiencia cardíaca en etapa terminal.

**Tabla 14:** Comparación de costes estimados entre trasplante cardíaco y corazón artificial total (89).

	Trasplante cardíaco	Total Artificial Heart
<b>Dispositivo</b>	??	100.000 \$
<b>Valoración Inicial</b>	45.600 \$	45.600 \$
<b>Hospitalización</b>	77.000 \$	57.000 \$
<b>Complicaciones</b>	15.000 \$	25.000 \$
<b>Meses de Supervivencia Estimados</b>	135	53
<b>Supervivencia sin él</b>	TAH, LVAD...	0%

TAH: Total Artificial Heart; LVAD: Left Ventricular Assist Device.

Se estima que el dispositivo TAH, cueste alrededor de 100,000 \$. La hospitalización inicial asociada con la implantación del dispositivo costará 57,000 \$. Además, los costes de evaluación de pacientes por eventual receptor se estiman en 45,600 \$. Por lo tanto, los costes iniciales suman más de 200,000 \$ por destinatario. Esto se puede comparar con 77,700 \$ para la hospitalización inicial del trasplante de corazón, incluidos los costes de las evaluaciones de otros candidatos que no recibieron un trasplante y la obtención del órgano donante (89).

Las complicaciones y los fallos del dispositivo también pueden llevar a hospitalizaciones costosas, que van desde 19,500 \$ por fallo del dispositivo hasta más de 30,000 \$ por hemorragia u otras complicaciones.

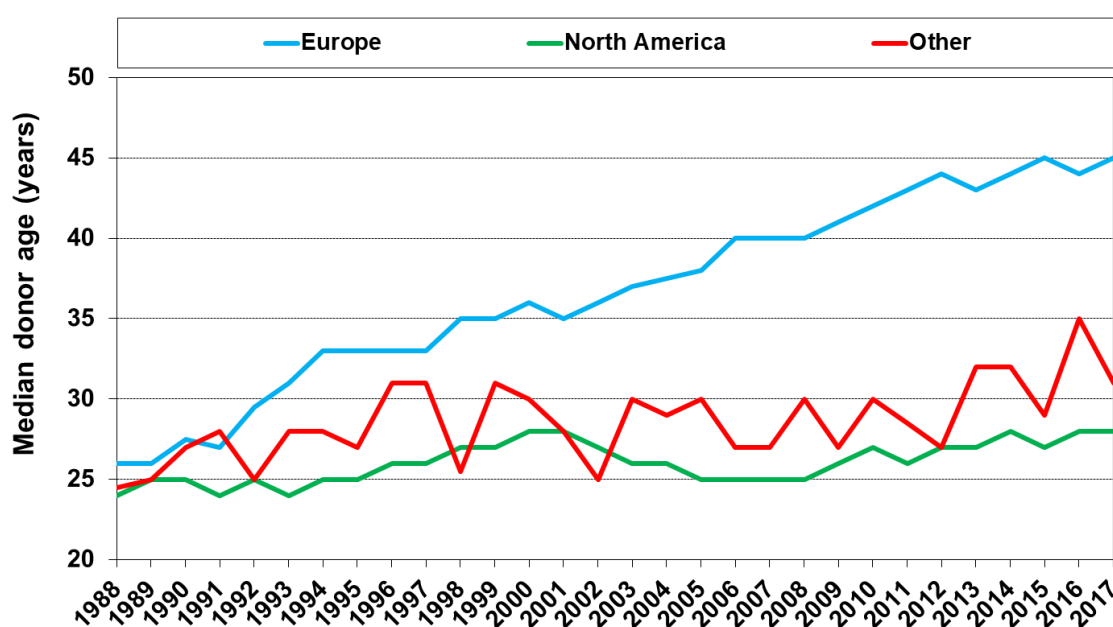
La supervivencia promedio de los receptores de un TAH es de 53 meses (4,42 años); con terapia médica convencional, 6 meses; y en pacientes trasplantados, 137 meses (11,5) años.

Con respecto a estos números, el trasplante de corazón sería la modalidad de elección si se pudiera encontrar un corazón donante adecuado para cada receptor.

Pero ¿qué sucede si no se puede encontrar un donante? Si el paciente está esperando en la lista de espera urgente o, lo que es peor, súper urgente. En esta situación y en lugar de procurar el primer tratamiento previsto, el trasplante cardíaco, estamos alentando, de

manera inactiva, a un tratamiento paliativo y un deterioro agónico, en el sentido más psicológico de la palabra, del paciente.

Un punto importante que destacar son los cambios en la demografía de los donantes, principalmente en Europa. Los datos demográficos de los donantes, por suerte desde un punto de vista epidemiológico en términos de los que están vivos, han cambiado drásticamente gracias a las mejoras en la seguridad vial y en la salud en general. Ahora nos enfrentamos a donantes más mayores, con comorbilidades adicionales y la causa más frecuente de muerte es la hemorragia intracraneal. La edad media de los donantes casi se ha duplicado en Europa, desde los 25 años a finales de los 80 hasta los 45 años en la actualidad (90) (Fig 23).



**Figura 23:** Edad media del donante por ubicación (90).

La escasez de donantes cardíacos crea una gran necesidad de implementar programas de implantación de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria.

Si imaginamos el trasplante de corazón desde un punto de vista individual, podríamos decir que es altamente exitoso. Desde un punto de vista epidemiológico, el trasplante de corazón es completamente irrelevante. Se realizan alrededor de 5000 trasplantes de corazón en todo el mundo al año, y se han realizado cerca de 147,000 trasplantes desde el comienzo del registro hasta julio de 2018 (91).



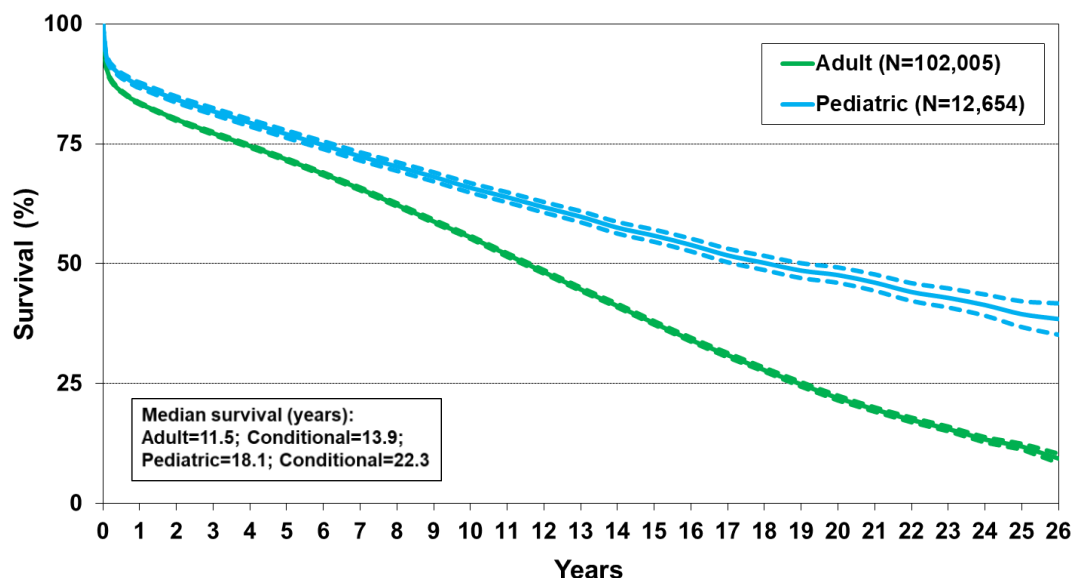
Desde un punto de vista económico, el trasplante cardíaco es una terapia huérfana muy costosa (*André R. Simon*).

En 2014, el Doctor *Andre Simon* comenzó el programa de corazón artificial total Syncardia® TAH en el hospital de Harefield. La necesidad surgió a raíz de tener pacientes jóvenes con fracaso cardíaco biventricular en etapa terminal o con una anomalía anatómica-estructural que no eran candidatos adecuados ni para trasplante cardíaco ni para DAVILD. Dichos pacientes se presentan normalmente en situaciones extremas y la necesidad de soporte biventricular les impide esperar la optimización y la candidatura para TxC sin dispositivos de soporte mecánico circulatorio.

Una vez que las terapias médicas se han optimizado y, a pesar de ello, el paciente continúa deteriorándose, la mejor opción quirúrgica para los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca en etapa terminal es el trasplante de corazón. Sin embargo, el número de receptores de trasplante de corazón excede en gran medida el número disponible de donantes cardíacos (92).

Existe un lugar complejo para el uso del TAH en casos desesperados y una necesidad clínica real de rescatar a pacientes seleccionados con perfil Intermacs 1 en insuficiencia cardíaca avanzada (77). El TAH debe usarse como rescate de aquellos pacientes fuera del rango terapéutico de los DAVI (93) y sin opción de espera para un trasplante sin soporte mecánico circulatorio.

La mortalidad hospitalaria sigue siendo alta después de la implantación del TAH. La inestabilidad hemodinámica basal, la disfunción multiorgánica y las complicaciones postoperatorias son probablemente responsables del aumento del coste promedio de la hospitalización. Sin embargo, el dilema se presenta ante los pacientes con disfunción biventricular y no aptos para un TxC en ese momento o que debido a su deterioro clínico no pueden esperar, aunque sí sean aptos.



**Figura 24:** Supervivencia con curva Kaplan-Meier (Trasplantes cardíacos: Enero 1992 – Junio 2017) (90).

En las últimas décadas, hemos sido testigos de un desarrollo masivo en dispositivos de soporte mecánico circulatorio a largo plazo para tratar a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Sin embargo, estos dispositivos generan una gran cantidad de complicaciones y tienen obviamente un alto coste monetario. Esos puntos deben ser nuestros objetivos principales para el futuro, para poder superar las principales complicaciones derivadas de estos dispositivos, así como para disminuir el coste para que su uso pueda estandarizarse.

A pesar de las complicaciones y el coste, los dispositivos de soporte mecánico circulatorio han cambiado la realidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, así como su manejo y supervivencia.

La disponibilidad de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria a corto plazo y su desarrollo hacia bombas de alto rendimiento y bajo perfil ha permitido que la comunidad médica los use para el tratamiento del shock cardiogénico que no responde a la terapia con inotrópicos.

La supervivencia tras el implante de un TAH es situaciones pre-implante malas en pacientes con dispositivos de AMC de corta o larga duración con fracaso biventricular es muy limitada.

Esto se debe a múltiples razones incluyendo las quirúrgicas que llevan a un elevado número de reintervenciones por sangrado, con fracaso multiorgánico.

Sin embargo, como anteriormente queda enfatizado en el apartado de resultados, los pacientes que sobreviven al primer mes post-implante presentan una mejoría de los órganos diana que les hace aptos para el trasplante cardíaco.

### ***Impacto de la implantación de un TAH en la función renal.***

Los mecanismos que conducen a la insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada son complejos. Clásicamente, se ha atribuido a un estado de bajo flujo en el que la disminución en la tasa de filtración glomerular se determina directamente por un gasto cardíaco reducido precipitado por hipoperfusión renal (94). Las presiones auriculares derechas elevadas, el bajo gasto cardíaco, un entorno neurohormonal adverso y las altas dosis de diuréticos utilizados para tratar a estos pacientes contribuyen a la disfunción renal.

El sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y otros reguladores moleculares como la arginina-vasopresina, el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo B (BNP) regulan el volumen plasmático. Todos estos parámetros están significativamente alterados en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

La presión sistémica puede reducirse mediante una disminución del gasto cardíaco y la hipotensión. Las modificaciones de la presión de perfusión transrenal pueden conducir a un compromiso severo de la presión de perfusión renal neta, causando un aumento en la presión intersticial renal y conduciendo a la disfunción renal.

El soporte con DAVLD mejora la perfusión en pacientes con insuficiencia cardíaca. Esto significa que los mecanismos explicados anteriormente a cargo de la regulación renal se restablecen lentamente después de la implantación del DAVLD. Esto proporciona una perfusión renal adecuada y la descompresión de las cavidades cardíacas permiten la recuperación de la función renal (95).

La técnica quirúrgica de implantación de un TAH difiere de la de implantación de un DAVLD, por lo tanto, los mecanismos de restauración previos descritos para la circulación y la función renal no pueden extrapolarse a pacientes con un TAH.

Durante la implantación de un TAH, los ventrículos izquierdo y derecho se extirpan dejando un borde de 1 cm de músculo ventricular alrededor del anillo mitral y tricúspide. Las válvulas mitral y tricúspide son resecadas. Esto significa que ambos ventrículos se extirpan por completo. Como los ventrículos son la principal fuente de producción de BNP, su eliminación provocará una caída repentina de BNP (96).

La ventriculectomía necesaria para implantar un TAH da como resultado una caída abrupta de BNP endógeno y la interrupción de estas vías de señalización da como resultado alteraciones en el manejo del sodio y disminuye la filtración glomerular y la producción de orina.

De acuerdo con este mecanismo, nuestros resultados mostraron una disminución significativa del filtrado glomerular después de la implantación del TAH. Sin embargo, a los 90 días no hubo diferencias significativas en el eGFR en comparación con los valores preoperatorios. Esta restauración de la función renal se debe principalmente al aumento en la producción de BNP de fuentes alternativas en el cuerpo.

En un intento por evitar este deterioro de la función renal después de la implantación de un TAH, Shah et al y Spiliopoulos et al administraron Nesiritide (BNP exógeno) en una serie de 8 y 10 pacientes respectivamente, y demostraron que la infusión de BNP en dosis bajas después de la implantación del TAH tiene un impacto positivo en la producción de orina con aumento del filtrado glomerular a los 30 días de seguimiento (96, 97).

La infusión de dosis bajas de BNP después de la implantación del TAH ha demostrado tener un impacto positivo en la diuresis en la fase postoperatoria temprana después de la ventriculectomía

Su hipótesis se basa en el hecho de que el BNP se produce en los ventrículos, y su escisión produce una abrupta retirada de la producción endógena de esta sustancia. Estos grupos complementan a sus pacientes con TAH con infusión de Nesiritide justo después de la ventriculectomía y la destetan lentamente hasta que los niveles de BNP se normalizan. Esto

sugiere que el BNP se produce en tejidos distintos de los ventrículos. En sus series, no observaron ningún efecto secundario importante, como hipotensión o bajo gasto en el TAH.

### **8.2.6 Reflexión.**

#### **EL HOY Y MAÑANA DE LOS CORAZONES ARTIFICIALES TOTALES.**

El desarrollo del TAH comenzó en la década de 1930, seguido de un importante desarrollo en los mecanismos de las bombas mecánicas. Sin embargo, los TAH nunca despegaron debido a sus limitaciones y la falta de optimización de sus componentes. Esto se debe principalmente a la baja biocompatibilidad de las superficies en contacto con la sangre. Los eventos hemorrágicos y tromboembólicos, las infecciones, la implantabilidad y los dispositivos portátiles han afectado el éxito de los TAH. Estos problemas aun no resueltos han llevado a la retirada de muchos prototipos durante las fases preclínicas iniciales (98).

Hoy en día, la mayoría de la investigación sobre TAH se centra básicamente en superar y mejorar esas limitaciones. El objetivo es disminuir las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas, reducir el tamaño del dispositivo implantable y desarrollar una bomba totalmente implantable sin interrupción de las barreras cutáneas.

Uno de los principales problemas con respecto al TAH son los materiales. Diferentes proyectos en todo el mundo están tratando de identificar la mejor biocompatibilidad del diseño para superar el problema de las superficies en contacto con la sangre. Se están investigando válvulas y recubrimientos de tejidos biológicos. El pericardio decelularizado, las válvulas bioprotésicas y el revestimiento parcial del pericardio de las cámaras son algunas de las investigaciones más avanzadas que se llevan a cabo actualmente (26).

Además de la biocompatibilidad de los materiales, es importante optimizar el diseño para facilitar un flujo sanguíneo más laminar ya que las turbulencias pueden conducir a la activación plaquetaria, lo que aumenta el riesgo de coagulación (99).

El tamaño del TAH también ha sido siempre un problema que limitaba la implantación del dispositivo en pacientes con un área de superficie corporal y un diámetro torácico anteroposterior pequeño. El objetivo es la miniaturización del dispositivo implantable, sin embargo, con las características actuales de la bomba y el flujo, esto sigue siendo muy difícil de lograr. Una potencial mejora que conducirá a una reducción en el tamaño podría ser mediante el diseño de un TAH de flujo continuo, ya que no necesita válvulas ni un volumen mínimo de llenado, que son los factores limitantes para reducir el tamaño del TAH pulsátil. Sin embargo, no hay datos sobre cómo los pacientes tolerarán un flujo continuo. Es cierto que

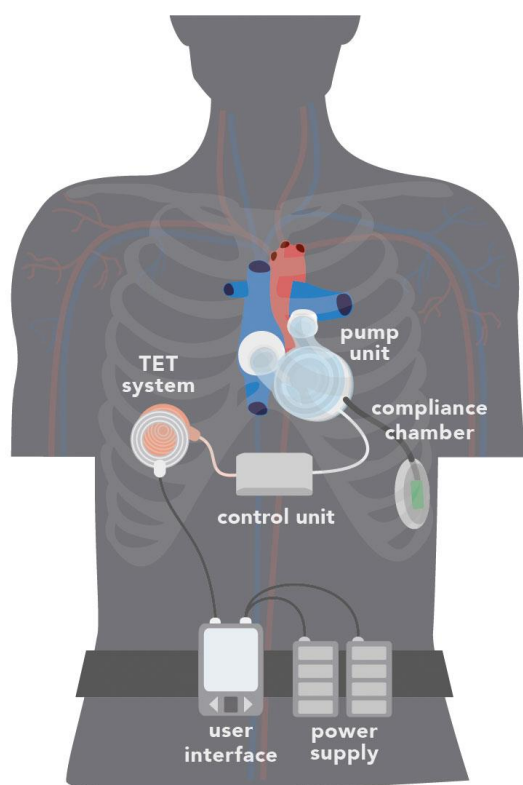
la mayoría de los DAVLD que implantamos hoy en día son de flujo continuo, sin embargo, tienden a mantener un pequeño grado de pulsatilidad debido al llenado residual del ventrículo nativo, característica que no existe en el caso de cardiectomía e implantación de un TAH. Este flujo continuo también conlleva algunas complicaciones, como la enfermedad de von Willebrand adquirida debido al contacto constante de los componentes sanguíneos con las superficies del dispositivo (100).

Al reducir el tamaño de la parte implantable y los componentes portátiles, podríamos ofrecer el dispositivo a un espectro más amplio de pacientes, como adultos pequeños y población pediátrica.

La tecnología evoluciona rápidamente, y muchas compañías de asistencias ventriculares están en la búsqueda de diseñar y comercializar un dispositivo totalmente implantable. La tecnología inalámbrica y los diseños electromecánicos están a la vanguardia de la investigación. La necesidad de un dispositivo que pueda ser completamente implantable pero lo suficientemente seguro como para ser operativo sin la interrupción de las barreras cutáneas es el futuro.

Mirando hacia este futuro, ya hay algunos prototipos de corazones artificiales totales, diferentes de Syncardia® TAH que pueden cumplir las expectativas de las demandas futuras.

El *CARMAT TAH* se implantó por primera vez en Francia en 2013. Recientemente, la experiencia inicial con este dispositivo de flujo pulsátil hecho de politetrafluoretileno y tejido pericárdico bovino, en 4 pacientes mostró resultados prometedores con 2 pacientes que sobrevivieron 7 meses después de la implantación (101). Las principales ventajas de este dispositivo incluyen la anticoagulación con heparina y aspirina de bajo peso molecular y un sistema portátil externo silencioso.



**Figura 25:** Dispositivo ReinHeart TAH GmbH.

El ReinHeart TAH GmbH se ha desarrollado en Alemania para superar los problemas de la barrera cutánea y el tamaño de la unidad implantable. Este dispositivo suministra flujo pulsátil, pero han podido disminuir el tamaño de la parte intracorpórea, que junto a los ventrículos pesan alrededor de 500 g.

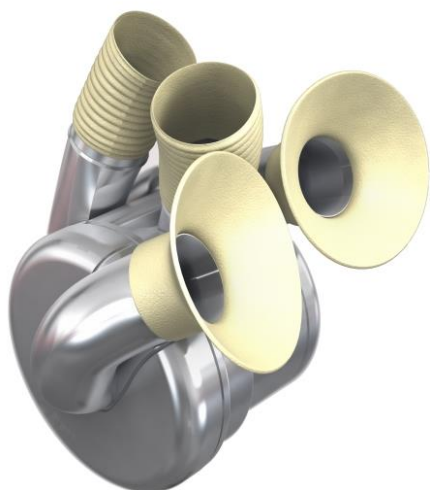
Este dispositivo ofrece dos ventajas principales para los pacientes: el uso del sistema de transmisión de energía transcutánea para cargar la batería implantada lo que elimina el riesgo de infecciones causadas por incisiones permanentes en la piel. Además, la batería interna y los componentes externos de bajo peso brindan a los pacientes un alto grado de

movilidad, mejorando significativamente su calidad de vida. La funcionalidad del sistema ha sido probada en experimentos in vivo (102). Sin embargo, antes de un primer implante en el hombre, la fase clínica en animales todavía tiene que completarse (103).

OneHeart TAH es otra alternativa presentada por “Padua Heart Project”, de la Universidad de Padua, que se encuentra actualmente en desarrollo. Es de accionamiento electromecánico. Su pequeño tamaño se debe a su unidad implantable y autónoma. La idea es que su superficie en contacto con la sangre se recubre con pericardio descelularizado para optimizar la biocompatibilidad. Se están realizando más pruebas sobre el rendimiento hemodinámico y la durabilidad de los componentes de diseño (26).

Otro TAH actualmente en investigación y amplio desarrollo es el Bivacor TAH. Consta de una única bomba rotativa con un “impeller” central que es la única parte móvil, totalmente suspendida con tecnología de levitación magnética (104).





Además, la utilización de la tecnología de levitación magnética que puede generar un flujo continuo o pulsátil, ha permitido el desarrollo e implantación de *Bivacor TAH* en modelos animales grandes (105).

**Figura 26:** Dispositivo *Bivacor TAH*.

El corazón artificial total es una estrategia aceptable como puente a trasplante en pacientes críticos con disfunción cardíaca biventricular o alteraciones anatómicas-estructurales irreparables. La selección cuidadosa de pacientes, el desarrollo de su uso en centros de gran volumen y con experiencia, el uso del modelo SynCardia® TAH de 50 cc en pacientes seleccionados, como la población pediátrica y los adultos pequeños, son clave para extender su uso a una población más amplia (106).

Un mayor desarrollo de la tecnología centrada en materiales biocompatibles, la reducción del tamaño, evitando traspasar la barrera cutánea puede permitir un uso más seguro y efectivo del corazón artificial total como soporte a medio y largo plazo (107).

El uso generalizado de dispositivos mecánicos de soporte circulatorio, especialmente a largo plazo, como DAVLD o TAH, solo será factible si somos capaces de reducir al mínimo las complicaciones y conseguir una buena relación coste-efectividad.

## 8.3 Experiencia con el resto de dispositivos de Asistencia Ventricular Mecánica.

### 8.3.1 Familia de dispositivos Impella®.

1. Monteagudo-Vela M, Simon AR, Riesgo Gil F, Rosenberg A, Dalby M, Kabir T, García Sáez D, Panoulas V. ***Clinical indications of Impella short-term mechanical circulatory support in a tertiary centre.*** Cardiovasc Revasc Med. 2019 Dec 6. pii: S1553-8389(19)30806-1. doi: 10.1016/j.carrev.2019.12.010
2. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Simon AR. ***Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant centre.*** Artif Organs. 2019 Nov 26. doi: 10.1111/aor.13610
3. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, García Sáez D, De Robertis F, Stock U, Simon AR. ***Outcomes of heart transplantation in patients bridged with Impella 5.0: Comparison with native chest transplanted patients without preoperative mechanical circulatory support.*** Artif Organs 2020; 00: 1–9. <https://doi.org/10.1111/aor.13816>.
4. Panoulas V, Monteagudo-Vela M, Kalogeras K, Simon A. ***Subclavian Impella 5.0 to the rescue in a non-ST elevation myocardial infarction patient requiring unprotected left main rotablation: A case report.*** World Journal of Cardiology. World J Cardiol. 2020 Apr 26; 12(4): 155–160.
5. Monteagudo-Vela M, Panoulas V. ***Impella in cardiogenic shock; who and when?*** Cardiovasc Revasc Med. 2020 Feb 12. pii: S1553-8389(20)30078-6. doi: 10.1016/j.carrev.2020.02.008.



## Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary Centre

María Monteagudo-Vela <sup>a,\*</sup>, Andre Simon <sup>a</sup>, Fernando Riesgo Gil <sup>a</sup>, Alex Rosenberg <sup>b</sup>, Miles Dalby <sup>c,d</sup>, Tito Kabir <sup>c</sup>, Diana García Saez <sup>a</sup>, Vasileios Panoulas <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>b</sup> Intensive Care Unit, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>c</sup> Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>d</sup> Cardiovascular Sciences, National Heart and Lung Institute, Imperial College London

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 September 2019

Received in revised form 15 November 2019

Accepted 3 December 2019

Available online xxxx

#### Keywords:

Impella

Bridge to heart transplantation

Cardiogenic shock

Bridge to durable ventricular assist device

### ABSTRACT

**Introduction:** The Impella family of devices are short-term mechanical circulatory support (MCS) pumps that hold promise in treating patients with acute cardiogenic shock, acting as bridge to recovery, transplant or durable left ventricular assist device. We assessed the clinical utility, indications and outcomes of the Impella family of devices in a tertiary centre.

**Methods:** In the current study we present our initial 2-year experience with different Impella types. We explored the indications for device implantation, initial hemodynamic and biochemical response and mid-term survival. **Results:** A total of 57 patients underwent Impella implantation; 36 Impella CP, 14 Impella 5.0 and 7 Impella RP. Mean age was  $54.2 \pm 15.2$  whereas 78.9% were males. The main indications for left sided MCS included cardiogenic shock secondary to ACS, decompensated dilated or ischemic end stage cardiomyopathy and myocarditis. Mean LVEF pre-Impella implantation was  $23 \pm 13.7\%$ . PCI was performed in 24 (54.5%) patients. Main indication for Impella RP was RV failure following LVAD implantation.

The median duration of support was 5 days (IQR 1 to 10.5 days). 24 h following Impella implantation, there was significant improvement in all hemodynamic parameters as well as renal and liver function. Patients presenting with INTERMACS I had a 30-day survival of 40% whereas patients with INTERMACS 2 or above had a 30-day survival of 82.4%.

**Conclusions:** The Impella short-term mechanical assist device provides immediate improvement in hemodynamic parameters and end organ function recovery. Patient outcomes are heavily influenced by the stage of shock and the timely insertion of MCS.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Despite all clinical and surgical advances, the management of cardiogenic shock (CS) remains a clinical challenge with high morbidity and mortality, ranging from 40 to 60% [1]. Treating CS patients in high volume tertiary centres with 24/7 primary percutaneous coronary

intervention (PPCI) services and access to short-intermediate term mechanical circulatory support (MCS) potentially increases the survival of these patients [1,2].

One of the short-term MCS devices is the Impella (Abiomed, Danvers, MA) [3], a microaxial minimally invasive ventricular assist pump based on the principle of the Archimedes screw. The left sided Impella devices include the percutaneously implanted 2.5 (2.5 L/min) and CP (4.0 L/min) and the surgically implanted 5.0 (5 L/min). These pumps directly unload the left ventricle, reducing the myocardial oxygen demand whilst increasing the myocardial blood flow as well as the coronary flow. The right sided Impella RP (Abiomed, Danvers, MA) is designed for right heart support at a maximum rate of ~ 4 L/min.

The treatment algorithms incorporating novel MCS devices for the management of the various types of cardiogenic shock remain a matter of debate in international meetings and global literature. It has been established however, that early revascularization is key for the management of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction

**Abbreviations:** CS, Cardiogenic shock; **PPCI**, Primary Percutaneous Coronary Intervention; **MCS**, Mechanical Circulatory Support; **MI**, Myocardial Infarction; **STEMI**, ST elevation Myocardial Infarction; **IABP**, Intra-Aortic Balloon Pump; **LVAD**, Left Ventricular Assist Device; **LV**, Left Ventricle; **RV**, Right Ventricle; **RVF**, Right Ventricular Failure; **DCM**, Dilated Cardiomyopathy; **ICM**, Ischemic Cardiomyopathy; **ECMO**, Extra Corporeal Membrane Oxygenation; **HTx**, Heart Transplantation; **OOHCA**, Out Of Hospital Cardiac Arrest.

\* Corresponding author at: Harefield Hospital, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, Harefield, Middlesex, UB9 6JH, UK.

E-mail address: [m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk](mailto:m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk) (M. Monteagudo-Vela).

<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.12.010>

1553-8389/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: M. Monteagudo-Vela, A. Simon, F. Riesgo Gil, et al., Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary Centre, Cardiovascular Revascularization Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.12.010>



(MI) [4]. In case of ST elevation MI (STEMI) accompanied by cardiogenic shock, culprit-only lesion revascularization should be performed [5] whereas the use of intra-aortic balloon pump (IABP) is not routinely recommended any more in post-MI cardiogenic shock [6].

Recent studies advocate the use of MCS as a bridge to next therapy [7,8] or recovery [9] in patients presenting with acute cardiogenic shock, decompensated end stage cardiomyopathies or post-cardiotomy [10]. In patients with acute right-side heart failure, the use of the Impella RP has been associated with rapid hemodynamic improvement with favourable outcomes [11]. In patients with stable coronary disease, the use of Impella for high-risk PCI has been associated with a trend for improved mid-term outcomes compared to IABP [12,13].

In the current study we aimed to analyse indications, short-term hemodynamic and biochemical response and outcomes for patients treated with one of the Impella family of devices in our centre.

## Methods

Over a period of 24 months, from April 2017 to April 2019, we retrospectively collected the data on all 57 consecutive patients that underwent implantation of an Impella device in our centre, regardless of indication or type of device (CP, 5.0, RP).

### Implantation techniques.

In decompensated end stage heart failure patients where the device was used as bridge to transplant, the Impella 5.0 ( $N = 14$ ) was preferentially used. The implantation was performed under general anaesthesia and transoesophageal echocardiography +/- fluoroscopic guidance. A 10 mm Dacron graft was tunnelled and anastomosed to the right axillary artery, which had to be of a minimum calibre of 6 mm. The aortic valve was then crossed with a Pigtail and a J wire and the latter exchanged to the dedicated 0.025" Impella stiff wire. The device was then railroaded to its optimal position. One of the patients on the transplant waiting list underwent the implantation of an Impella CP via a cut down in the groin and interposition of a 6 mm Dacron graft after abandoning the axillary approach due to the small calibre of the axillary artery. All the patients that had an Impella 5.0 via an axillary approach were mobilised early and received physiotherapy.

The rest of the Impella CP ( $N = 36$ ) and the Impella RP ( $N = 7$ ) were implanted percutaneously in the catheterization laboratory using fluoroscopic guidance. The insertion of the 14F peel-away sheath for the CP and the 23F peel-away sheath for the RP were performed over an Amplatz super stiff wire to avoid wire kinking or Z-ing. We did not implant any Impella 2.5 devices.

### Data collection.

All data was collected retrospectively from hospital databases. Information on baseline characteristics and demographics is shown in Table 1.

### Complications.

Bleeding was defined as blood-loss requiring blood products, transfusions or surgical re-exploration. Haemolysis was defined as an abnormal value of  $>0.5$  g/L on free plasma haemoglobin and an increase in the LDH above 5000 IU/L.

Acute limb ischemia was defined as a sudden decrease in limb perfusion causing potential threat in limb viability. This was determined both clinically (loss of peripheral pulses, mottled appearance or cold limb) and with the use of Doppler US.

### Endpoints.

The primary endpoint was the pairwise comparisons of hemodynamic (systolic blood pressure, diastolic blood pressure) and biochemical parameters (lactate, creatinine, ALT, ALP, albumin, bilirubin, INR) pre- and post Impella insertion. Secondary endpoints included the frequency of complications related with the device, survival to next therapy (recovery, long term MCS or HTx) and mid-term survival.

### Ethics.

Following consultation with our local research ethics committee no informed consent was required as all data were anonymized. Follow-up mortality data were obtained from the Office of National Statistics.

## Statistics

All continuous variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Data are presented as percentages, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median (interquartile range). Differences in proportions were tested with Chi-square test or Fisher exact test, and differences in continuous variables were tested with ANOVA/Student's *t*-test or Kruskal Wallis/Wilcoxon rank sum test for parametric and non-parametric variables, respectively. Kaplan Meier curves were used to calculate estimated mortality.

## Results

In total we implanted 57 Impella devices over the study period. Mean age was  $54.2 \pm 15.2$  years whereas 45 (78.9%) were males.

Fourteen (24.6%) Impella 5.0 were inserted via an open axillary approach, 36 (63.1%) Impella CP via percutaneous transfemoral approach, but one, in a young patient, who due to the small calibre of his femoral artery required interpositioning of a 6 mm Dacron graft on his common femoral artery. The 7 (12.3%) Impella RP were implanted percutaneously through the femoral veins for right ventricular support.

The full range of indications for Impella implantation are shown in Fig. 1 and Table 1.

Of the 57 patients, 20 (35.1%) were in critical cardiogenic shock (INTERMACS 1) and 9 (15.8%) had already sustained at least one cardiac arrest prior to MCS. Ten patients (17.5%) were already on ECMO whereas 3 (5.2%) had LVAD and another 2 (3.5%) had LVAD and ECMO on board. At the time of implantation, 42 (73.7%) were intubated and ventilated and 11 (20%) were on renal replacement therapy. With regards to the SCAI shock classification [14], 2 (3.5%) were stage A, 8 (14%) stage B, 21 (36.8%) stage C, 23 (40.4%) stage D and 3 (5.3%) stage E.

Of the 57 patients, 37 (64.9%) underwent diagnostic angiography and 24 (42.1%) revascularization with PCI during this inpatient hospital episode. Of those who underwent angiography, 11 (29.7%) had no significant disease, 5 (13.5%) had single vessel disease, 2 (5.4%) two vessel disease, 5 (8.8%) three vessel disease, 1 (1.8%) had significant left main stem (LMS) lesion with no other epicardial disease, 2 (5.4%) had significant LMS and single vessel disease, 5 (8.8%) significant LMS and 2 vessel disease and 6 (10.5%) patients had significant LMS and 3 vessel disease. In total 14 (24.5%) patients had significant LMS disease.

The median duration of support was 5 days (interquartile range IQR 1 to 10.5 days). The maximum duration of support with a 5.0 pump was 62 days. This patient had a complicated fungal lung infection hence the decision was made to eradicate it prior to LVAD implantation. Another patient was on the super-urgent heart transplant list for 1 month whilst being supported with an Impella CP. As no suitable donor heart was available during this period he was eventually bridged to an LVAD.

Hemodynamic parameters improved significantly within 24 h of Impella implantation with increases in both systolic and diastolic arterial blood pressure and significant reductions in inotropic support. (Table 2, Fig. 2).

An improvement was also seen in renal function, liver function and tissue perfusion (Table 2).

### Complications.

In-hospital complications after the implantation of Impella included 5 cases (8.8%) of hemolysis, 3 with an Impella CP and 2 with Impella RP. As reflected by LDH levels, there was significantly less haemolysis with the Impella 5.0 compared to CP or RP (Table 3).

The 2 cases of limb ischemia occurred in two petite female patients that underwent percutaneous insertion of an Impella CP. In both cases the Impella was removed promptly and the common femoral arteries

**Table 1**  
Baseline demographics in the different device groups.

	All N = 57	Impella CP N = 36	Impella 5.0 N = 14	Impella RP N = 7	p-value
Age (years)	54.2 ± 15.2	55.5 ± 16.9	55.8 ± 9.9	44.9 ± 15.5	0.222
Male gender	45 (78.9)	26 (72.2)	14 (100)	5 (71.4)	0.084
Weight (kg)	77.8 ± 15.6	76.6 ± 15.8	82.4 ± 11.9	74.7 ± 21.1	0.439
Height (cm)	173.3 ± 9.9	170.7 ± 10	179 ± 7.2	175.3 ± 10.1	0.025
Indications for left sided Impella					<0.001
-ACS	23 (40.4)	20 (55.6)	3 (21.4)	0	
-Decompensated DCM	14 (24.6)	7 (19.4)	7 (50)	0	
-ACS on top of end stage CM	3 (5.3)	2 (5.6)	1 (7.1)	0	
-Decompensated ICM	2 (3.5)	1 (2.8)	1 (7.1)	0	
-Fulminant Myocarditis	4 (7)	4 (11.1)	0	0	
-OOHCA-ECPR	2 (3.5)	1 (2.8)	1 (7.1)	0	
-Post cardiectomy	2 (3.5)	1 (2.8)	1 (7.1)	0	
Indications for Impella RP					<0.001
-RV failure post LVAD	5 (8.8)	0	0	5 (71.4)	
-RV failure post HTx	2 (3.5)	0	0	2 (28.6)	
Hypertension	14 (24.6)	11 (30.6)	3 (21.4)	0	0.217
Diabetes Mellitus	16 (28.1)	11 (30.6)	5 (35.7)	0	0.197
Current smoker	9 (15.8)	7 (19.4)	2 (14.3)	0	0.283
CKD	11 (19.3)	7 (19.4)	4 (28.6)	0	0.294
Hypercholesterolemia	11 (19.3)	10 (27.8)	1 (7.1)	0	0.097
Previous stroke	4 (7)	2 (5.6)	2 (14.3)	0	0.411
COPD	3 (5.3)	2 (5.6)	1 (7.1)	0	0.781
Previous MI	14 (24.6)	12 (33.3)	2 (14.3)	0	0.102
Previous CABG	3 (5.3)	2 (5.6)	1 (7.1)	0	0.781
Previous PCI	8 (14)	7 (19.4)	1 (7.1)	0	0.277
Peripheral arterial disease	3 (5.3)	1 (2.8)	2 (14.3)	0	0.210
Cardiac arrest pre-Impella	9 (15.8)	6 (16.7)	2 (14.3)	1 (14.3)	0.972
LVEF prior to Impella*	23 ± 13.7	23.8 ± 15.5	20.5 ± 8	25 ± 14	0.734
Mechanical Ventilation	42 (73.7)	21 (58.3)	14 (100)	7 (100)	0.003
CVVHF pre-Impella	11 (20)	6 (17.6)	4 (28.6)	1 (14.3)	0.637
Previous MCS					<0.001
-LVAD	5 (8.8)	0	0	5 (71.4)	
-ECMO	10 (17.5)	4 (11.1)	5 (35.7)	1 (14.3)	
ICD					0.186
-DDD-D	3 (5.3)	1 (2.8)	1 (7.1)	1 (14.3)	
-CRT-D	12 (21.1)	4 (11.1)	5 (35.7)	3 (42.9)	
-VVI-D	1 (1.8)	1 (2.8)	0	0	
Coronary angiogram	37 (64.9)	27 (75)	6 (42.9)	3 (42.9)	0.053
Initial angiogram showing acute coronary occlusion	12 (21)	8 (22.2)	4 (28.6)	0	0.305
PCI	24 (42.1)	19 (52.8)	5 (35.7)	0	0.030
Duration of support (days)	5 (1 to 10.5)	3.5 (1 to 6.5)	12.5 (8 to 19.5)	6 (5 to 15)	<0.001

ACS: acute coronary syndrome, DCM: dilated cardiomyopathy, CM: cardiomyopathy, RV: right ventricular, HTx: heart transplant, ICM: ischaemic cardiomyopathy, OOHCA: out of hospital cardiac arrest, CKD: chronic kidney disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, LVEF: left ventricular ejection fraction, CVVHF: continuous Veno-Venous Haemofiltration, MCS: mechanical circulatory support, LVAD: left ventricular assist device, ECMO: extra corporeal membrane oxygenation, ICD: implantable cardioverter defibrillator, LDH: lactate dehydrogenase.

\* In patients without LVAD.

were surgically repaired with no complications or hemodynamic consequences. An elective antegrade perfusion cannula might have been useful to mitigate acute limb ischemia in these cases if the Impella had to be kept in situ due to hemodynamic instability. Three patients with an Impella 5.0 required surgical re-exploration of the right axillary area and 1 Impella CP required surgical intervention for ongoing bleeding. Detailed list of complications is shown in Table 3.

Pump displacement occurred in one patient with Impella CP and another with an Impella RP after HTx. In the latter, the device was initially correctly positioned under fluoroscopic guidance in the catheterization laboratory, however, 2 days later and most probably because of the very large size of the right heart and the small main pulmonary artery trunk, the outflow part of cannula was displaced into the RV outflow tract. This was repositioned deep into the right pulmonary artery with the inflow part in the right atrium.

No strokes, pump thrombosis, local infections or ventricular arrhythmias were reported.

There were no deaths attributed to the Impella implantations.

#### Outcomes.

##### Survival to next therapy.

Overall, 18 (31.6%) patients died whilst being supported with Impella, 19 (33.3%) recovered cardiac function, 6 (10.5%) were bridged

to LVAD, 9 (15.8%) were bridged to transplantation, 2 were upgraded to short-term left ventricular assist device and 3 (5.3%) had their support escalated to ECMO (Fig. 3).

##### Survival.

During the median follow up of 67 (13 to 243) days, 28 (49%) patients died. Overall 30-day survival in our cohort was 66.6%. Patients presenting with INTERMACS 1 had a 30-day survival of 40% whereas patients with INTERMACS 2 or above had a 30-day survival of 82.4%,  $P_{\log\text{-rank}} < 0.001$  (Fig. 4).

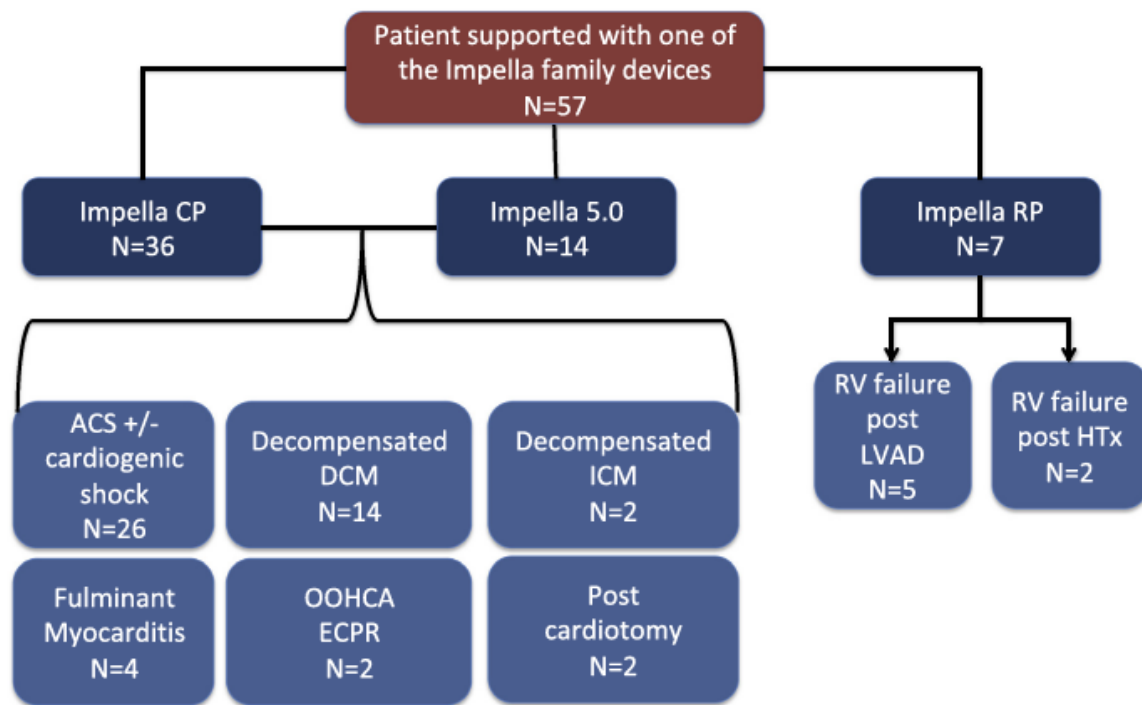
After adjustment for age and gender, INTERMACS score was an independent predictor of mortality HR 2.97 (95%CI 1.3 to 6.7,  $p = .009$ ). Survival as per SCAI shock group is shown in Fig. 5.

Patients presenting with ACS-CS (cardiogenic shock) ( $N = 26$ , 45.6% of the total cohort) exhibited a 30-day survival of 64.2%.

#### Discussion

The initial experience with the Impella family of devices in this tertiary transplant centre study suggests that their implantation via the surgical or percutaneous route is safe and leads to prompt improvement in hemodynamics and biochemistry. The Impella CP and 5.0 have proven to be an excellent bridge to next therapy (LVAD or HTx) as





**Fig. 1.** Clinical indications for the use of the Impella mechanical circulatory support devices ACS: acute coronary syndrome, DCM: dilated cardiomyopathy, ICM: ischemic cardiomyopathy, OOHCA: out of hospital cardiac arrest, E-CPR (Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation), LVAD: left ventricular assist device, HTx: heart transplantation.

well as to recovery for patients with recent onset ACS or in cases with fulminant myocarditis. The Impella RP has been successfully used to wean patients on ECMO post LVAD and allow for RV recovery, but also as a bridge to transplantation in a patient with LVAD and refractory VF. This initial retrospective study has shown nearly immediate hemodynamic improvement with the use of the Impella devices, which leads to a beneficial impact on organ perfusion (renal and liver function) within 24 h. When looking into outcomes it becomes clear that patients further down the spiral of cardiogenic shock ("crash and burn" or SCAI D and E classification) are less likely to benefit from the improvement in their hemodynamics as irreversible multiorgan failure becomes the main driver of their mortality.

This immediate (within 24 h) improvement in hemodynamics (systolic, diastolic, mean blood pressure, cardiac power output) and biochemistry (lactate) has also been reported in other contemporary studies [15]. The National Cardiogenic Shock Initiative [15] reports survival to discharge of 72% in patients presenting with AMI and CS treated with PCI. This raised survival, however, does partially reflect the selection of patients as those with known dilated cardiomyopathy (ischemic or other aetiology) were excluded from the registry. In the more inclusive catheter based ventricular assist device registry (cVAD), survival to discharge was 44% [16]. More importantly, however, that registry demonstrated a temporal association of early use of percutaneous MCS and improved clinical outcomes. Another study by Wilkins et al.

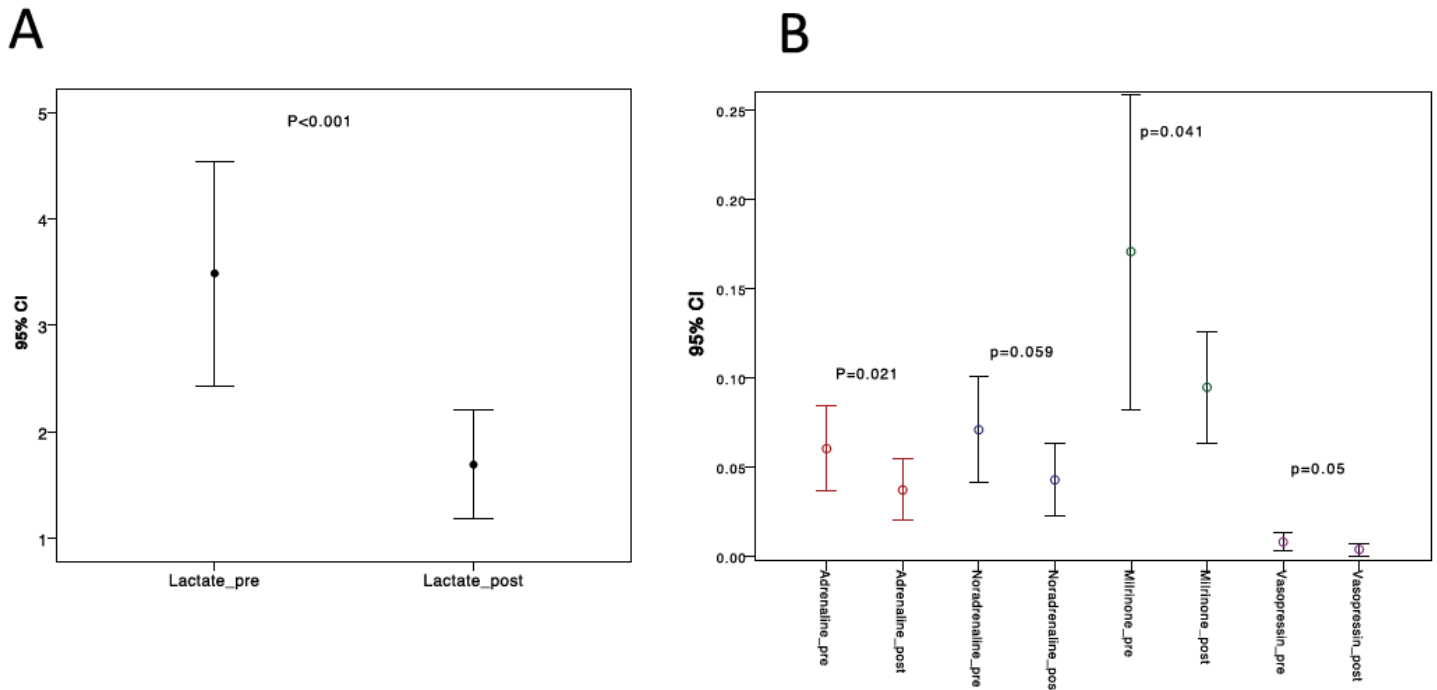
[17] of 90 consecutive AMI-CS patients undergoing PCI supported by Impella reported a 60% 30-day survival which greatly resembles our figure of 64.2%. In a study of 204 patients [18] supported with Impella for acute cardiogenic shock of variable aetiology (predominantly ACS 79.4%), showed an in hospital survival of 54.9% a figure slightly lower than the one reported in our cohort which could be attributed to the higher number of patients presenting in cardiac arrest ( $N = 27$ , 13.2%). The large AMI-CS registry ( $N = 112$ ) from the Academic Medical Centre in Amsterdam [19] demonstrated a 30-day survival of 43.8%. However it should be noted that nearly 60% of the patients in this registry suffered from cardiac arrest prior to Impella implantation and in over a third of the cases the Impella 2.5, rather than the CP was inserted.

The availability of short-term mechanical circulatory assist devices and their development into low profile, high output pumps has allowed the heart failure community to use them for the management of cardiogenic shock that is unresponsive to inotropic therapy [20]. Several case reports have demonstrated successful use of Impella as a short-term device in patients with fulminant myocarditis that were not in need of biventricular support [21]. Fulminant myocarditis is a rare inflammatory condition that usually affects healthy adults and causes a rapid cardiac deterioration with ventricular arrhythmias and congestive heart failure. It is normally associated with high mortality rates as its challenge lies in a rapid identification and treatment [20]. Impella MCS with or without ECMO can stabilise patients hemodynamically to allow time for diagnostic testing and treatment of the myocarditis, facilitating myocardial recovery. It is thought that LV unloading decreases the systemic inflammatory response allowing the myocardium to remodel and recover [21]. We report four cases where the myocardial function fully recovered following Impella support. One was a young male with fulminant eosinophilic myocarditis with mainly left ventricular failure, another was a catecholamine-induced fulminant myocarditis secondary to pheochromocytoma requiring ECMO and Impella CP for unloading and the other 2 were both young females with fulminant myocarditis who arrested and were salvaged with ECMO and subsequently required Impella for LV unloading.

Decompensated end stage heart failure patients represent one of the sickest cohorts of patients. The Impella family of pumps can stabilise those patients, by improving their hemodynamics and reversing to a

**Table 2**  
Haemodynamic parameters and blood values sorted by Impella type.

	Pre	24 h-Post	P-value
Systolic blood pressure (mmHg)	85 ± 13.4	100.8 ± 15.3	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	58.7 ± 13.1	68.9 ± 12.3	<0.001
Lactate mmol/L	3.49 ± 3.6	1.7 ± 1.7	<0.001
Creatinine μmol/L	153.3 ± 80.8	125.4 ± 52.5	0.001
Urea mmol/L	13.5 ± 8.1	10 ± 5	<0.001
ALT U/L	429.6 ± 115.5	224.5 ± 51.8	0.009
ALP U/L	153.8 ± 63.4	89.2 ± 51.7	0.318
INR	1.88 ± 0.88	1.35 ± 0.37	<0.001
Albumin g/L	29.6 ± 7.8	26.9 ± 5.4	0.013
Bilirubin umol/L	38.7 ± 7.8	46.2 ± 9.5	0.251



**Fig. 2.** Significant reductions in lactate levels (mmols/L) and inotropic support (mcg/mg/kg) pre and 24 h post Impella implantation.

degree their organ perfusion damage. This in turn buys more time for optimal next step decision-making and can decrease the perioperative risk of LVAD or transplant procedures [22]. We used Impella 5.0 as the pump of choice for bridging patients to durable mechanical circulatory support or to transplantation, to facilitate mobilisation and reduce rates of haemolysis. However, in emergency situations (rapid patient decompensation) and in cases where the calibre of the axillary artery was not sufficient, we used the CP percutaneously, which can also provide adequate support in these acutely unwell patients [7]. Lima et al. evaluated the use of Impella 5.0 as bridge to durable ventricular assist device or to heart transplantation and reported success rates of 33% and 38% respectively [7]. Similar numbers were presented by Mastroianni et al. with a bridge to durable mechanical assist device of 29% [23].

Use of Impella for high-risk PCI has been adopted after the PROTECT II study showed a trend for improved outcomes in patients revascularized with the use of the Impella 2.5 compared to IABP [12,13]. A current review [24] of the published evidence suggests no significant difference in MACCE between high-risk PCI patients supported

with Impella vs. IABP. However, it confirms low complications rates and acceptable overall MACCE. In our small experience, the use of Impella CP in high-risk PCI, allows for a more complete revascularization and reduces the anxiety of operator and the rest of the catheterisation team.

The IMPRESS in Severe Shock trial [25] did not show differences in 30-day mortality in ventilated patients with severe cardiogenic shock after AMI treated with either Impella CP or IABP. However, it is important to highlight that 92% of the patients recruited had resuscitated cardiac arrest, which implies a higher than normal prevalence of hypoxic brain injury with its inherent poor outcomes independently from MCS device use. Moreover, there was a 12.5% crossover to Impella CP or 5.0 in the IABP arm, confounding the interpretation of the results even further. Despite its limitations, the IMPRESS trial set the scene for more studies in cardiogenic shock.

In the past, Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) was frequently used, as it was the only available MCS option. It has shown a survival benefit in cardiopulmonary resuscitation and it has been used as a bridge to recovery, to decision and even to heart transplantation or durable mechanical assist device implantation.

**Table 3**  
Complications encountered in the different Impella device subtypes.

COMPLICATION	All N = 57	Impella CP N = 36	Impella 5.0 N = 14	Impella RP N = 7	P-value
Haemolysis	5 (8.8)	3 (8.3)	0	2 (28.6)	0.091
Plasma LDH D1	1786 (1113 to 3002)	2909 (2021 to 3740)	1094 (756 to 1435)	2109 (1155 to 3482)	0.004
Plasma LDH D3	1793 (1099 to 5091)	2369 (1681 to 3937)	1056 (746 to 1168)	2368 (1807 to 3826)	<0.001
Plasma LDH D5	1399 (990 to 2164)	2111 (1403 to 3704)	945 (735 to 1170)	2108 (1391 to 2503)	<0.001
Bleeding					0.109
requiring surgery	4 (7)	1 (2.8)	3 (21.4)	0	
no surgery	3 (5.3)	3 (8.3)	0	0	
Limb ischaemia	2 (3.5)	2 (5.6)	0	0	0.546
Displacement	2 (3.5)	1 (2.8)	0	1 (14.2%)	0.227
Vascular site injury	0	0	0	0	
Local infection	0				
Mechanical issue with device	2 (3.5)	1 (2.8)	1 (7.1)	0	0.651
Stroke	0	0	0	0	

LDH: lactate dehydrogenase.

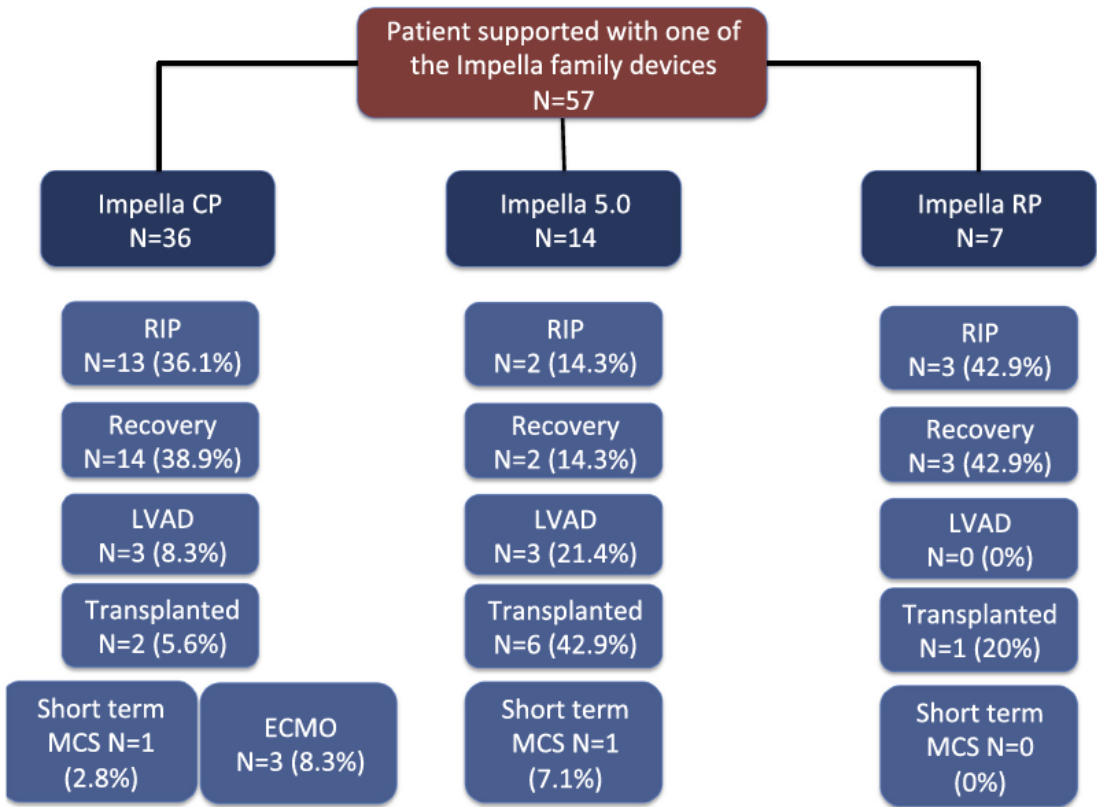


Fig. 3. Survival to next therapy in the three device groups. LVAD: left ventricular assist device, MCS: mechanical circulatory support, ECMO: extra corporeal membrane oxygenation.

Nowadays it is still widely used but the emergence of the Impella family of devices is making it less popular in patients earlier on in the cardiogenic shock spiral. VA-ECMO is a safe and fast way to treat patients in

acute cardiogenic shock, what nowadays are identified as INTERMACS 1 or “crash and burn” patients. Although ECMO improves oxygenation and stabilizes the patient in acute cardiogenic shock, it does not unload

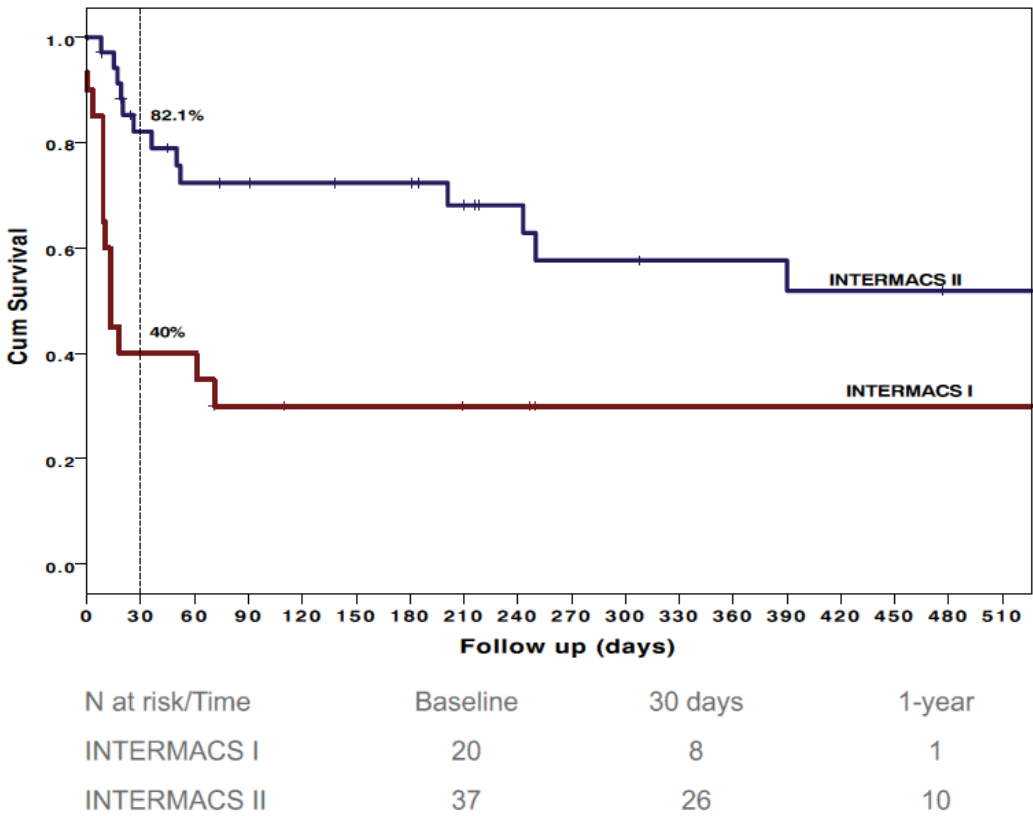


Fig. 4. Midterm survival in patients from different INTERMACS groups (I vs. II or higher) treated with the Impella family of devices.



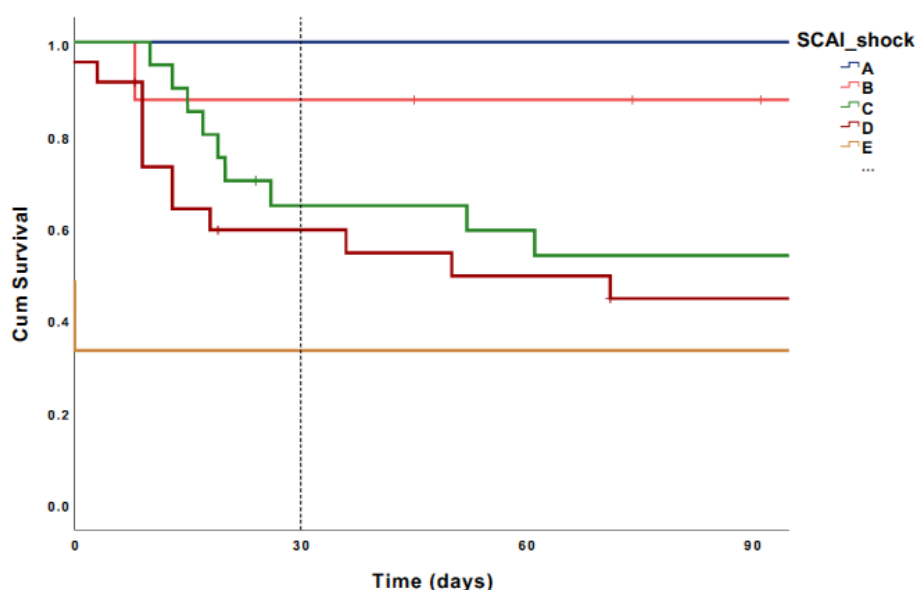


Fig. 5. Kaplan-Meier estimated survival in patients in different categories of SCAI shock classification.

the left ventricle satisfactorily as it causes dramatic increases in afterload.

Both ECMO and Impella are associated with an increased risk of vascular complications including bleeding, limb ischemia and infection [19,26]. Literature reported rates of vascular complications varies greatly between studies and this may well be due to differences in operator experience, reporting habits or definitions [27]. In a recent study [28], device-related vascular complications were significantly higher in the ECMO vs. the Impella arm (39.5% vs 16.7%,  $P < .01$ ). In a recent Italian multicentre registry [29] limb ischaemia was noted up to 12.6% in patients with cardiogenic shock but only in 2.8% of those undergoing high risk PCI with the use of Impella. In the VA-ECMO literature, bleeding rates appear to be higher at 22% [30] whereas limb ischemia rates are rather low at 4.3%. In our cohort we report two cases of femoral ischemia in petite female patients while we had no complications in patients with normal Body Surface Area (BSA) or in those patients with a surgical subclavian/axillary Impella 5.0. It should be noted that in patients who develop limb ischemia there is always the option of an antegrade perfusion cannula insertion, particularly when haemodynamic instability mandates the need for prolonged Impella treatment.

Hemolysis is another important complication. It is more prevalent in VA-ECMO due to the inherent design, the shear forces of the centrifugal pump and high resistance flow through the oxygenator [31]. Low level haemolysis can be found in up to 40% of patients on ECMO [32] whereas in subjects undergoing Impella rates of 6–7% [19,28] up to 20% [29] have been reported. As shown in our cohort, the longer the duration of Impella support, the smaller the size of the pump (Impella CP) and the higher rotational speed are associated with higher rates of hemolysis. However, a consensus in clinical cut-offs of different hemolysis parameters is needed in order to determine true hemolysis rates across studies [33].

Concomitant treatment of VA-ECMO and Impella can aid left ventricular unloading, reducing the stress of the ventricle wall and reducing the possibility of pulmonary oedema [34]. Pappalardo et al. [35], in a propensity-matched trial showed improved outcome of patients presenting with cardiogenic shock if treated with concomitant Impella and VA-ECMO compared with patients treated with VA-ECMO alone. We added a left sided Impella to VA-ECMO in 9 cases, 5 5.0 and 4 CPs. The combination proved to be very successful in 3 cases of fulminant myocarditis who were on concomitant treatment (ECMELLA) for over 10 days. In 3 other cases, the implantation of an Impella 5.0 allowed us to wean the VA-ECMO, extubate and mobilize the patients whilst on support.

Right ventricular failure (RVF) can occur in multiple scenarios. However, it always represents a challenging complication that increases morbidity and short-term mortality. Causes of RVF are multiple as it can occur after myocardial ischemia, inflammation post-cardiotomy, post-LVAD implantation due to volume overload and increased venous return. It also occurs after pressure overload secondary to LV failure, or in patients with pulmonary hypertension or pulmonary embolism [36]. Patients undergoing HTx and LVAD implantation are also at great risk to develop RVF [11]. RVF after LVAD has been reported with an incidence up to 25% with high mortality. The Impella RP was first evaluated in the RECOVER RIGHT study [37]. Later, the same group reported the pooled analysis of Recover Right Study, Continuous Access protocol and Post-Approval Study (PAS) [11]. They reported a survival rate to next therapy of 73.3% with a survival to 180 days of 62.4%. Although mortality was statistically no different in both groups (post-cardiotomy/post MI vs post LVAD), survival was numerically higher in post-LVAD patients. However, these studies lacked a comparison group (medical treatment alone) making it arduous to extrapolate conclusions. The Food and Drug Administration (FDA) has recently released a letter [38] alerting of the increased rate of mortality in patients receiving Impella RP. This was in relation with the PAS and the lower survival these patients showed (28.6%) in comparison with the survival in the premarket clinical studies (73.3%). When further analysing these results [27], however, the issue seemed to be lack of adherence to labelling for Impella RP use, i.e. inappropriate patient selection in the PAS study. In PAS subgroup analysis of those patients that would have qualified for the premarket study, the survival rate was 64.3%, resembling that of premarket study. The PAS subgroup that would have not qualified for the premarket study included patients likely to be in cardiogenic shock for >48 h, those who had a cardiac arrest, or suffered from a pre-Impella neurological event. The lack of appropriate patient selection has been also acknowledged by a more recent FDA update letter [39].

In our cohort we report a total of 7 Impella RP implantations, 5 due to RVF post-LVAD implantation and 2 post-heart transplantation. Our survival rate was 62.9%. Three of the post-LVAD RV failure patients were successfully weaned from the device, one patient with LVAD and VF storm was successfully transplanted following a two week stay in ITU in VF on the super urgent transplant list, and another died from multiorgan failure. Both patients that underwent the Impella RP insertion after heart transplantation died after 9 days on support due to multi-organ failure likely resulting from acute rejection.

A new stage CS classification has recently been proposed by the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention for risk



stratification [34]. The SCAI classification was applied retrospectively by Jentzer et al. [35] among 10,000 patients in a cardiac intensive care unit population with consistent results in the subset of acute coronary syndrome or heart failure. The higher the SCAI shock stage the higher the in-hospital mortality with rates of 67% in stage E and 3% in stage A. These figures are mirrored in our data when stratified by SCAI shock stage as shown in Fig. 5. It has therefore been well established that the deeper the shock, the worse the patient outcomes. Furthermore it also appears that the earlier the support is deployed, the better the outcomes [16]. The question remains however whether any MCS device can impact on outcomes or whether these are purely driven by shock stage, severity and duration. The IMPRESS trial [25], even though underpowered, has shown that the impact of Impella alone in those in the deeper end of shock seems to be diluted by the gravity of the situation. However, the role of Impella in patients in the B and C arm of the SCAI classification is yet to be determined. Randomised controlled trials (such as DanGer Shock [40]) are currently enrolling, aiming to answer this very question. Furthermore, the role of Impella alongside ECMO or ECMO alone for those in the D and E arms of the shock classification will be answered in the near future by currently enrolling RCTs (EUROSHOCK [26], ECLS-SHOCK [23]).

Factors to consider prior to deciding on the type of the Impella to be implanted include the days of support duration needed, long term therapy plan, need of mobilisation/physio, urgency of support, as well as and size of the axillary and femoral vessels of the patient. As presented in our results, we found less haemolysis complications with the Impella 5.0 via an axillary approach, which may be favourable for patients on longer waiting lists for transplantation/LVAD.

#### Limitations.

Limitations of our study include its small size and retrospective design. The major limitation is that it is a retrospective single arm study in which all patients received MCS. In the future, larger datasets from multicentre registries and randomised controlled studies need to answer the burning question whether MCS offers a survival benefit in patients presenting with cardiogenic shock. However, given the unique nature of our centre, even in this small cohort we were able to explore a wide breadth of indications for MCS, both right and left sided. The heterogeneity of our population does not allow conclusions to be drawn for the management of each subset of patients, but provides clues to the management of extremely complex patients, who are not frequently encountered in everyday clinical practice.

## Conclusions

Short-term MCS devices are an excellent bridge to decision, recovery or destination therapy (transplant, LVAD, total artificial heart -TAH). When used appropriately and in a timely fashion they can stabilise patients allowing for improvement of end-organ function thus decreasing the surgical risk of the next therapy. The Impella family of devices act as an excellent short-term MCS in patients with acute cardiogenic shock as bridge to recovery, transplant or durable left ventricular assist device. They offer hemodynamic stability during high risk PCI allowing for more complete revascularization. Patient selection and teamwork however remain key factors to successful patient outcomes.

## Clinical perspective

This study demonstrates the wide range of clinical indications for the use of the Impella family of devices as a tool to allow patients to recover or to bridge them to their next therapy (transplant, LVAD, total artificial heart -TAH). The hemodynamic and biochemical benefits of MCS are evident within the first few days however patient selection and timing of implantation is key to successful outcomes.

## Translational outlook

The outcomes of patients in cardiogenic shock have remained poor over the last few decades. Impella could be a promising MCS device, which is relatively easy and fast to implant both percutaneously and surgically. However, large randomised trials are needed to establish its role in the treatment of patients in acute cardiogenic shock due to different aetiologies.

**Acknowledgements:** None.

- 33.3% recovered cardiac function, 10.5% were bridged to LVAD, 15.8% were bridged to transplantation.
- INTERMACS score was an independent predictor of mortality.
- Three cases were reported as fulminant myocarditis and showed fully recovered myocardial function after Impella and ECMO support.

## References

- [1] Shaefi S, O'Gara B, Kociol RD, et al. Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001462.
- [2] Sieweke JT, Berliner D, Tongers J, et al. Mortality in patients with cardiogenic shock treated with the Impella CP microaxial pump for isolated left ventricular failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;2048872618757393.
- [3] Burzotta F, Trani C, Doshi SN, et al. Impella ventricular support in clinical practice: collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol* 2015; 201:684–91.
- [4] Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic SHOCK. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–34.
- [5] van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e232–68.
- [6] Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
- [7] Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and safety of the Impella 5.0 as a bridge to cardiac transplantation or durable left ventricular assist device. *Am J Cardiol* 2016;117:1622–8.
- [8] Pozzi M, Quessard A, Nguyen A, et al. Using the Impella 5.0 with a right axillary artery approach as bridge to long-term mechanical circulatory assistance. *Int J Artif Organs* 2013;36:605–11.
- [9] Chaparro SV, Badheka A, Marzouka GR, et al. Combined use of Impella left ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to recovery in fulminant myocarditis. *ASAIO J* 2012;58:285–7.
- [10] Griffith BP, Anderson MB, Samuels LE, Pae Jr WE, Naka Y, Frazier OH. The RECOVER I: a multicenter prospective study of Impella 5.0/LD for postcardiotomy circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:548–54.
- [11] Anderson M, Morris DL, Tang D, et al. Outcomes of patients with right ventricular failure requiring short-term hemodynamic support with the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(12):1448–58.
- [12] O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717–27.
- [13] Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, et al. Impact of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump on prognostically important clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (from the PROTECT II randomized trial). *Am J Cardiol* 2014;113:222–8.
- [14] Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:29–37.
- [15] Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:1173–83.
- [16] Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al. Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2017;119:845–51.
- [17] Wilkins CE, Herrera TL, Nagahiro MK, Weathers LB, Girotra SV, Sandhu F. Outcomes of hemodynamic support with Impella for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at a rural community hospital without on-site surgical Back-up. *J Invasive Cardiol* 2019;31:E23–9.
- [18] Rohm CL, Gadidov B, Leitson M, Ray HE, Prasad R. Predictors of mortality and outcomes of acute severe cardiogenic shock treated with the Impella device. *Am J Cardiol* 2019;124:499–504.
- [19] Ouwenel DM, de Brabander J, Karami M, et al. Real-life use of left ventricular circulatory support with Impella in cardiogenic shock after acute myocardial infarction: 12 years AMC experience. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:338–49.

- [20] Suradi H, Breall JA. Successful use of the Impella device in giant cell myocarditis as a bridge to permanent left ventricular mechanical support. *Tex Heart Inst J* 2011;38:437–40.
- [21] Tschope C, Van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA. And PROPELLA Concepts *J Cardiovasc Transl Res* 2019;12(2):116–23. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9820-2>.
- [22] Gaudard P, Mourad M, Eliet J, et al. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for Refractory Cardiogenic Shock *Crit Care* 2015;19:363.
- [23] Mastroianni C, Bouabdallaoui N, Leprince P, Lebreton G. Short-term mechanical circulatory support with the Impella 5.0 device for cardiogenic shock at La Pitie-Salpetriere. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:87–92.
- [24] Ait Ichou J, Larivee N, Eisenberg MJ, Suissa K, Filion KB. The effectiveness and safety of the Impella ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:1250–60.
- [25] Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:278–87.
- [26] Shishehbor MH, Moazami N, Tong MZ, Unai S, Tang WH, Soltesz EG. Cardiogenic shock: from ECMO to Impella and beyond. *Cleve Clin J Med* 2017;84:287–95.
- [27] Subramaniam AV, Barsness GW, Vallabhajosyula S, Vallabhajosyula S. Complications of temporary percutaneous mechanical circulatory support for cardiogenic shock: an appraisal of contemporary literature. *Cardiol Ther* 2019;8(2):211–28.
- [28] Karami M, den Uil CA, Ouweneel DM et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;2048872619865891.
- [29] Chieffo A, Ancona MB, Burzotta F, et al. Observational multicenter registry of patients treated with IMPella mechanical circulatory support device in Italy: The IMP-IT registry. *EuroIntervention*; 2019.
- [30] Koerner MM, Harper MD, Gordon CK, et al. Adult cardiac veno-arterial extracorporeal life support (VA-ECMO): prevention and management of acute complications. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8:66–75.
- [31] Dufour N, Radjou A, Thuong M. From Clinical Implications to Laboratory Details. A Review. *ASAIO J: Hemolysis and Plasma Free Hemoglobin During Extracorporeal Membrane Oxygenation Support*; 2019.
- [32] Saeed O, Jakobleff WA, Forest SJ, et al. Hemolysis and nonhemorrhagic stroke during Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2019;108:756–63.
- [33] Esposito ML, Morine KJ, Annamalai SK, et al. Increased plasma-free hemoglobin levels identify hemolysis in patients with cardiogenic shock and a trans valvular micro-axial flow pump. *Artif Organs* 2019;43:125–31.
- [34] Beurtheret S, Mordant P, Pavie A, Leprince P. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J* 2012;58:291–3.
- [35] Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella((R)) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19:404–12.
- [36] Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114:1883–91.
- [37] Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1549–60.
- [38] Chaudhuri A. Commentary on 'use of colour duplex ultrasound as a first line surveillance tool following Evar is associated with a reduction in cost without compromising accuracy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:151–2.
- [39] Lemaire A, Anderson MB, Lee LY, et al. The Impella device for acute mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2014;97:133–8.
- [40] Udesen NJ, Moller JE, Lindholm MG, et al. Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. *Am Heart J* 2019;214:60–8.





# Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant center

María Monteagudo-Vela<sup>1</sup> | Andre Simon<sup>1</sup> | Vasileios Panoulas<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>3</sup>Cardiovascular Sciences, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom

## Correspondence

María Monteagudo-Vela, Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, Harefield, London, Middlesex UB96JH, United Kingdom.  
Email: m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk

## Abstract

Right ventricular failure is one of the most common complications encountered after left ventricular assist device implantation and heart transplantation. It has been reported to have an incidence up to 30%. It increases morbidity and short-term mortality. Impella RP is a small pump that can provide up to 4L/min of flow. We analyzed all the patients with right ventricular failure that were treated with Impella RP in our institution. The Impella RP was implanted percutaneously in the catheterization laboratory guided by fluoroscopy. Overall, 7 patients required the implantation of an Impella RP due to right ventricular failure: 2 after long-term LVAD, 3 presented with acute right ventricular failure immediately after LVAD implantation, and 2 needed it after heart transplantation. Regarding complications, we report 2 patients with hemolysis. Hemodynamic parameters as well as end-organ perfusion and inotropic requirements improved after the insertion of the Impella. Overall, 30-day survival is 58%. Median time of support was 9 (5–19) days. RV failure is one of the most challenging complications after LVAD implantation and heart transplantation. The major challenge is the timing of implantation. The minimally invasive nature of the Impella RP facilitates de-escalation of treatment and paves the road to recovery. Impella RP proved useful in facilitating ECMO wean. Used in a prompt manner alongside the ease of implantation and the minimal rate of complications, Impella RP seems to be an appropriate device to tackle RV failure providing enough flow to allow for recovery or escalation decision-making.

## KEYWORDS

bridge to recovery, Impella RP, right ventricular failure

## 1 | INTRODUCTION

Right ventricular failure (RVF) is one of the most encountered complications after durable left ventricular assist device (LVAD). It has been reported with an incidence up to 30%.<sup>1</sup> It always represents a challenging complication that increases morbidity and short-term mortality.

In the setting of acute RVF, patients that are refractory to optimal medical therapy may benefit from mechanical

circulatory support (MCS). Percutaneous options such as Impella RP, extracorporeal life support (ECLS), and Protek Duo cannula appear more attractive as they are minimally invasive and allow for optimization of medical therapy. Devices implanted surgically such as HeartWare or HeartMate 3, Berlin Heart or extracorporeal magnetically levitated radial pump (Levitronix) require invasive surgery for both implantation and explantation and thus can be more traumatic. Such devices should be reserved for cases where the RV is less

likely to recover in the short term, and longer support periods are required.

The Impella RP was first evaluated in the RECOVER RIGHT study<sup>2</sup> showing an improvement in survival and reducing morbidity in patients with RVF following LVAD implantation.

Impella RP is a small pump that can provide up to 4L/min of flow. It is implanted percutaneously in the catheterization laboratory guided by fluoroscopy. Complications are minimal and are reduced to bleeding at the insertion point and hemolysis.

The aim of this small review is to analyze the use of Impella RP as right ventricular support device in patients with durable LVAD or heart transplantation that decompensate showing franc RV failure, unresponsive to medical treatment.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

This is a retrospective single-center pilot clinical study enrolling all consecutive patients undergoing right Impella implantation in our center from July 2017 to January 2019. All patients that underwent an Impella RP implantation were included. Following consultation with our local research ethics committee, no informed consent was required because all data were anonymized.

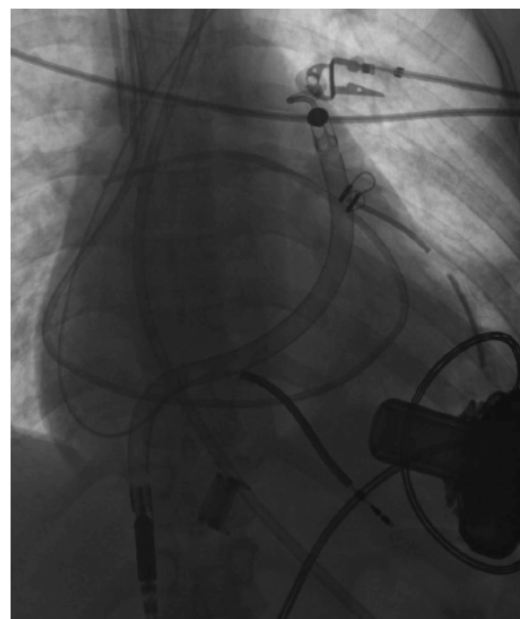
For all recruited patients, we collected demographic, hemodynamic, and biochemistry data. Demographics included age, gender, and body mass index. Hemodynamic data included invasive systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), doses of various inotropes, pre- and 24 h post-Impella RP implantation. Biochemical data included lactate and markers of renal (creatinine, urea) and liver function (ALT, INR). For all comparisons a *P* value of < 0.05 was considered statistically significant.

The Impella RP is implanted percutaneously in the catheterization laboratory guided by fluoroscopy. The insertion of the 23Fr peel-away sheath for the RP is performed over an Amplatz super stiff wire to avoid wire Z-ing (Figure 1). When clotting is normalized, anticoagulation protocol involves adding 25 000 IU of heparin for the priming of the Impella and systemic heparinization is started aiming for an aPTT 60-80 seconds.

## 3 | RESULTS

Over a period of 20 months, 7 patients required the implantation of an Impella RP due to right ventricular failure: two of them due to acute right ventricular failure after long-term LVAD, three presented with acute right ventricular failure immediately after LVAD implantation and two needed an Impella RP after heart transplantation.

Mean age of implantation was 45 years, and 71% were males.



**FIGURE 1** Impella RP, LVAD, CardioMems, and pacing wires

The three patients with acute RV failure after LVAD implantation underwent the insertion of the Impella RP 12, 24, and 48 hours post-op. Regarding the last two patients, one was placed on ECLS 12 hours after LVAD and the other one came out of theater on peripheral VA-ECMO. The two patients after long-term LVAD showed signs of RV failure after 7 and 8 years of the LVAD implantation. The second one was bridged to heart transplantation after 17 days with the Impella RP. Regarding the heart transplantation patients, they got the Impella RP 2 days and 12 hours post-op.

Regarding indications, 6 patients had dilated cardiomyopathy. Previously to the implantation of the Impella RP, 3 patients had a LVAD, 2 had a LVAD and ECLS, and 1 was only supported with ECLS.

Our 30-day survival rate was 58%. Three of the post-LVAD patients were successfully weaned from the device, one was transplanted and another one died due to multiorgan failure. From the heart transplant patients, one died due to multiorgan failure and the other patient died due to an unsurvivable brain bleed.

It is important to highlight that 2 of the patients needed peripheral ECLS right after LVAD implantation. Both patients underwent the insertion of an Impella RP which allowed us to wean and explant the ECLS on the same day.

Hemodynamic parameters improved significantly after starting the support with the Impella device. The rise in systolic blood pressure was statistically significant (*P* = 0.013) whereas a trend for a rise in diastolic blood pressure was also evident (*P* = 0.086). An improvement was also seen in renal function, liver function, and tissue perfusion, although it does not reach statistical significance. We also found reductions in inotropic support and end-organ perfusion parameters (Table 1).

In hospital, complications included 2 cases of hemolysis. These were managed by reducing the speed (*P* level) of the Impella motor and increasing the flow of the ECMO machine ECLS to try and overcome the hemolysis without overloading the right side.

Pump displacement occurred in one patient with an Impella RP after HTx. The device was initially correctly positioned under fluoroscopic guidance in the catheterization laboratory; however, 2 days later and most probably because of the very large size of the right heart and the small main pulmonary artery trunk after the heart anastomoses, the outflow part of cannula was displaced into the RV outflow tract.

**TABLE 1** Inotropes, hemodynamic and end-organ perfusion parameters

	Pre-Impella RP	Post-Impella RP	<i>P</i> value
SBP	74.7 ± 9.62	91 ± 17	.013
DBP	60.7 ± 11.6	67.7 ± 7.7	.086
Lactate	3.9 ± 3.5	2.4 ± 2.2	.115
Creatinine	144.4 ± 98.8	129.6 ± 30.6	.644
Urea	12.1 ± 8.9	10.2 ± 3.7	.595
ALT	249.7 ± 382.1	210.3 ± 317.4	.211
INR	2.26 ± 1.2	1.46 ± 0.4	.062
Adrenaline	0.15 ± 0.11	0.07 ± 0.07	.053
Noradrenaline	0.12 ± 0.1	0.66 ± 0.07	.291
Milrinone	0.11 ± 0.09	0.09 ± 0.09	.356
Vasopressin	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	.267

This was repositioned deep into the right pulmonary artery with the inflow part in the right atrium.

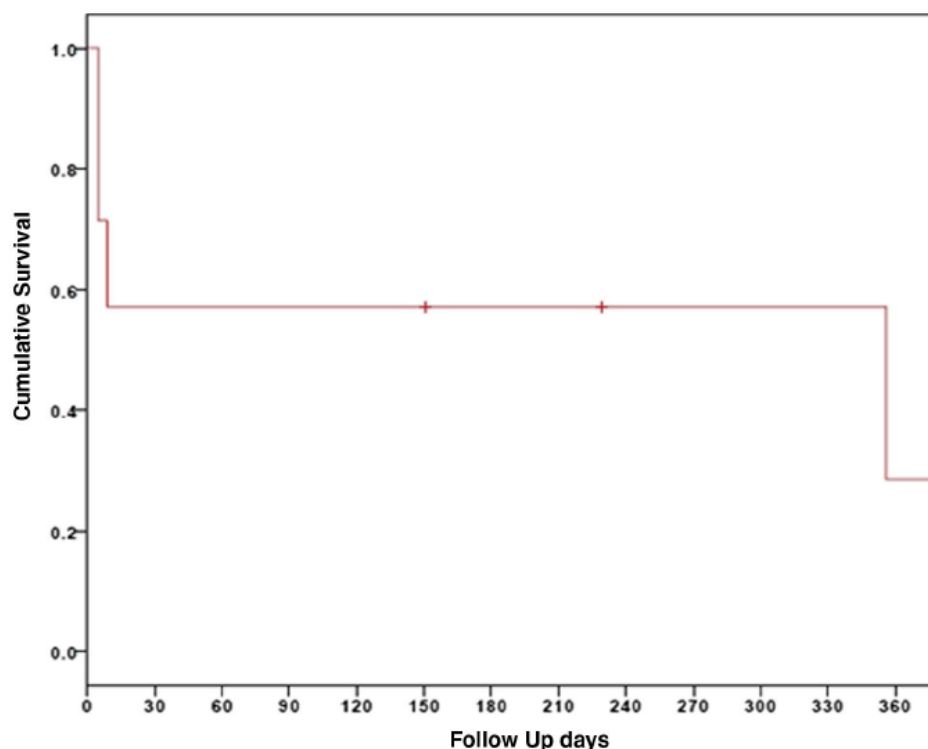
No strokes, pump thrombosis, vascular site complications, local infections, or severe ventricular arrhythmias were reported.

The median duration of support was 9 days (IQR 5 to 19 days) (Graph 1).

Five out of 7 patients treated with Impella RP had an LVAD in situ. We elected to compare our RP results to those of LVAD patients with acute RV failure during the same time frame treated with other mechanical circulatory support modalities. Out of a total of 45 patients with acute RV failure following LVAD implantation, 3 were treated with right Levitronix and 3 with Impella RP. Patients who underwent Levitronix implantation did so at a later stage; 2 weeks, 10 days, and 48 hours later. All three Levitronix patients passed away following prolonged intensive care unit stays due to multiorgan failure. Since then, we developed a more aggressive approach to RV failure post-LVAD and aim for early support, either with ECLS or Impella RP.

## 4 | DISCUSSION

After LVAD implantation, more than 30% of patients experience acute RVF.<sup>1</sup> The mechanism is complex but is based on the sudden increase of preload to the RV after the initiation of the LVAD. The interventricular septum shifts to the left due to the RV dilatation and the effective unloading of the



**GRAPH 1** Survival and follow-up



LV caused by a working LVAD causes a detrimental effect on RV contraction.<sup>3</sup>

Treatment of acute RVF post-LVAD is challenging and includes a combination of medical therapy and mechanical assist devices.<sup>4</sup> The objective of medical treatment is based on volume optimization, pulmonary vasodilators, and inotropic support. Selective pulmonary vasodilators such as inhaled and parenteral epoprostenol and nitric oxide allow for a decrease in pulmonary vascular resistances in an effort to improve RV stroke volume.<sup>5</sup>

Mechanical circulatory support is reserved for patients refractory to optimal medical management of acute RVF.<sup>6</sup> There is a wide range of options from percutaneous devices, such as Impella RP, PROTEK Duo cannula, and ECLS, to surgical devices such as right ventricular assist devices either long-term pumps (RVAD-HeartWare) or short term (extracorporeal magnetically levitated radial pump-Levitronix LCC).

In the setting of an acute RVF, percutaneous devices appear more attractive due to the minimally invasive implantation technique. Invasive monitoring with pulmonary catheter and central venous line catheters alongside with echocardiographic assessment is necessary. Hemodynamic markers such as cardiac filling pressures (right atrial pressure-RAP/PCWP), PA pulsatility index [PAPi, (PA systolic- PA diastolic pressure)/RAP], PVR, and transpulmonary gradient (mean PA pressure—PCWP) are of significance in patients with RVF.<sup>4</sup>

The RECOVER RIGHT study<sup>2</sup> and the pooled analysis of Recover Right Study, Continuous Access protocol, and Post-Approval Study<sup>6</sup> by Anderson et al demonstrated the usefulness and feasibility of Impella RP in patients with RVF following LVAD implantation. However, these studies lacked a comparison group (medical treatment alone) making it arduous to extrapolate conclusions. The Food and Drug Administration (FDA) has recently released an alert letter<sup>7</sup> regarding the increased rate of mortality in patients receiving Impella RP. This was in relation to the post-approval study (PAS) and the lower survival these patients showed (28.6%) in comparison with the survival in the premarket clinical studies (73.3%). When further analyzing these results,<sup>8</sup> however, the issue seemed to be lack of adherence to labeling for Impella RP use, that is, inappropriate patient selection in the PAS study. In PAS subgroup analysis of those patients that would have qualified for the premarket studies, the survival rate was 64.3%, resembling that of premarket studies. The PAS subgroup that would have not qualified for the premarket studies included patients likely to be in cardiogenic shock for more than 48 hours, those who had a cardiac arrest, or suffered from a pre-Impella neurological event. The lack of appropriate patient selection has been also acknowledged by a more recent FDA update letter.<sup>9</sup>

In this case series of patients with acute RV failure treated with Impella RP, we report a 30-day survival rate of 58%. All the patients with acute RVF straight after LVAD implantation were successfully weaned from the device. In the two patients

with RVF after long-term LVAD, one was successfully bridged to transplantation and the other another one died due to multiorgan failure. Of the two heart transplant patients, one died due to multiorgan failure following primary graft failure and the other due to a catastrophic brain bleed before being weaned from the Impella RP.

## 5 | CONCLUSION

The availability of short-term mechanical circulatory assist devices and their development into low profile, high output pumps have allowed the heart failure community to use them for the management of cardiogenic shock that is unresponsive to inotropic therapy.

Impella RP has shown increased survival and decreased morbidity rates in patients with RV failure after LVAD implantation.<sup>3</sup>

Impella RP proved useful in facilitating ECMO wean, thus reducing the risks of bleeding and vascular complications that accompany longer term ECMO use. The major challenges in the treatment of these extremely complex patients are the timing of implantation and the decision to go minimal invasive to facilitate de-escalation of treatment and pave the road to recovery.<sup>10</sup>

Impella RP, used in a prompt manner along with the ease of implantation and the minimal rate of complications, is an appropriate device to tackle RV failure providing enough flow to support a ventricle that should be recoverable.

## CONFLICT OF INTEREST

Dr Panoulas is in receipt of honoraria and consultancy fees from Abiomed.

All other authors have nothing to declare.

## AUTHORS CONTRIBUTIONS

María Monteagudo-Vela collected the data, analyzed the data, and drafted the article. Andre Simon approved the article. Vasileios Panoulas conceived and designed the article, revised the article critically.

## ORCID

María Monteagudo-Vela  <https://orcid.org/0000-0002-2086-8718>

## REFERENCE

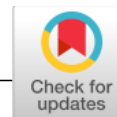
1. Kirklin J, Pagani F, Kormos R, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1080-1086.
2. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhamra J, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular



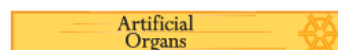
- assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1549-1560.
3. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new "twist" on right heart failure with left ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:701-707.
  4. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation* 2017;136:314-326.
  5. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, Palacios IF, Zapol WM, Bloch KD, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:793-798.
  6. Anderson M, Morris DL, Tang D, Batsides G, Kirtane A, Hanson I, et al. Outcomes of patients with right ventricular failure requiring short-term hemodynamic support with the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(12):1448-1458.
  7. FDA letter February 2019 <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care>.
  8. Impella RP® Heart Pump Bulletin. <http://abiomed-private.s3.amazonaws.com/assets/media/15520749419908795bb589c99b1c72a7a798fce7ee.pdf>.
  9. FDA Letter May 2019. [https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care?utm\\_campaign=UPDATE%3A+Increased+Rate+of+Mortality+in+Patients+Receiving+Abiomed+Impella+RP+System&utm\\_medium=email&utm\\_source=Eloqua](https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care?utm_campaign=UPDATE%3A+Increased+Rate+of+Mortality+in+Patients+Receiving+Abiomed+Impella+RP+System&utm_medium=email&utm_source=Eloqua).
  10. Monteagudo-Vela M, Garcia-Saez D, Panoulas V, Simon A. How to save a life: the multidevice patient. *Eur Heart J*. 2018; 40(8):677.

**How to cite this article:** Monteagudo-Vela M, Simon A, Panoulas V. Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant center. *Artif Organs*. 2019;00:1–5. <https://doi.org/10.1111/aor.13610>





MAIN TEXT ARTICLE



WILEY

# Outcomes of heart transplantation in patients bridged with Impella 5.0: Comparison with native chest transplanted patients without preoperative mechanical circulatory support

María Monteagudo-Vela<sup>1</sup> | Vasileios Panoulas<sup>2</sup> | Diana García-Saez<sup>1</sup> | Fabio de Robertis<sup>1</sup> | Ulrich Stock<sup>1</sup> | Andre Rudiger Simon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

## Correspondence

María Monteagudo Vela, Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, Harefield, Middlesex UB9 6JH, UK.  
Email: m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk

## ABSTRACT

The Impella (Abiomed, Danvers, MA, USA) has become an important adjunct treatment modality in bridging patients with end-stage heart failure to recovery or orthotopic heart transplantation (HTx). We compared the outcome of patients directly bridged to HTx with the Impella 5.0 versus patients without mechanical circulatory support (MCS). Patients with no previous sternotomy or MCS, who were transplanted between September 2014 and March 2019 were included in this retrospective analysis. Impella 5.0 was implanted using surgical access and transesophageal echocardiography guidance. Forty-two out of 155 transplanted patients fulfilled the insertion criteria. Eight (19%) were bridged with Impella 5.0 to HTx. Recipient and donor baseline characteristics were comparable in both groups. There were no significant differences in survival between the groups at 30-day (94% no MCS vs. 87.5% Impella group,  $P = .47$ ) or 6 months (94% vs. 87.5%,  $P = .51$ ). Patients on Impella 5.0 showed a significant recovery of hemodynamic parameters and end-organ function. Average duration of support to HTx was  $16 \pm 17$  days. Impella 5.0, when used in suitable patients in a timely fashion can be a good strategy for bridging patients to HTx. The axillary approach allows for early extubation and mobilization. Outcomes of patients bridged to HTx with Impella 5.0 in acute cardiogenic shock are comparable to those of patients with no MCS.

## KEYWORDS

bridge, heart transplantation, Impella 5.0, left ventricular assist device

## 1 | INTRODUCTION

The use of short-term mechanical circulatory support (MCS) has changed the management of patients in cardiogenic shock. Indeed, MCS is increasingly used as a bridge to decision in patients with refractory cardiogenic shock. The

possible outcomes in this group include recovery, as well as long-term MCS or heart transplantation (HTx).<sup>1</sup>

Despite recent advances in medical and surgical treatment, mortality due to cardiogenic shock in the setting of end-stage cardiomyopathy remains high.<sup>2</sup> Although HTx remains the gold standard for the treatment of patients with

end-stage heart failure, the lack of donors and a worsening comorbidity profile has turned time on the waiting list into a *via crucis*,<sup>3</sup> especially for those patients requiring immediate treatment.

Bridge to HTx with long-term MCS has shown comparable survival rates with those patients transplanted directly with no previous MCS with a survival to 1 year of 90%.<sup>4</sup> However, in those who were not transplanted, survival to 5 years decreased to 47%.<sup>5</sup> Outcomes of patients bridged to HTx with short-term MCS such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are poor.<sup>6</sup>

Although ECMO as a rescue therapy in the setting of acute cardiac failure has increased in recent years with acceptable results, its use as direct bridge to HTx in the adult population is available in a few centers only. Therefore, it cannot be considered an international standard approach. Limitations like immobilization, need for intensive care unit monitoring and ECMO-related complications are some of the reasons against a wider use of ECMO as direct bridge to HTx.<sup>7</sup>

One of the newest types of short-term MCS is the Impella 5.0 device (Abiomed, Danvers, MA, USA). The Impella 5.0 heart pump is a microaxial pump, capable of creating up to 5.0 L/min of flow. The intravascular pump is placed in a transvalvular fashion across the aortic valve, draining blood from the left ventricular (LV) cavity, and delivering it into the ascending aorta.<sup>8</sup> The device unloads the left ventricle, allowing for reduced left ventricular wall stress, and thus, increased ejection fraction, as well as reduced right ventricular (RV) afterload, better RV function and reduction of pulmonary edema.<sup>9</sup>

Contraindications include the presence of mural thrombus in the LV, presence of a mechanical aortic valve (AV), LV rupture, and tamponade. Relative contraindications include critical aortic stenosis with an equivalent of an orifice area of 0.6 cm<sup>2</sup> or less and severe AV insufficiency.

One advantage of the Impella 5.0 over conventional temporary surgical left ventricular assist devices is the peripheral insertion through surgical exposure of the subclavian artery, which avoids sternotomy or thoracotomy. Patients can be extubated immediately and be fully mobilized while supported by the device. The improvement in hemodynamic parameters and increase in cardiac power reverse end-organ dysfunction by improving tissue perfusion.<sup>10</sup>

In the United Kingdom, patients supported with Impella 5.0 receive high-priority allocation in the organ waiting list under the "super-urgent" status.

In the current study, we compared perioperative and short-term outcomes (up to 6-months) of patients undergoing HTx following bridging with Impella 5.0 versus those undergoing HTx without pre-operative MCS.

## 2 | METHODS

This single-center retrospective study included patients that underwent HTx from January 2014 until March 2019 at Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK.

Patients with previous sternotomy, thoracotomy, or requiring MCS other than Impella 5.0 were excluded. Female patients were also excluded as all 8 Impella 5.0 bridge to HTx patients were males.

The Impella 5.0 was used in five heart failure patients with acute myocarditis. As the intention to treat in this group was bridge to recovery or decision, these patients were not included in the current analysis.

A total of 42 patients (100% male) were included in this study. About 34 patients were transplanted with no need for pre-operative MCS (Group 1) and eight patients with decompensated end-stage heart failure were bridged to HTx with Impella 5.0 (Group 2). None of the patients in Group 2 had undergone previous sternotomy or thoracotomy. Only one patient was on ECMO prior to Impella implantation.

Figure 1 shows the patients included in the study.

### 2.1 | Impella implantation and monitoring

In our institution, MCS decisions are based on an internal shock protocol, which relies on the SCAI shock classification and echocardiographic assessment on arrival. In patients in extremes (ongoing cardiopulmonary resuscitation – SCAI category E) or deteriorating rapidly (SCAI category D) with poor oxygenation, we implant ECMO, and then assess the need for LV unloading using an Impella CP device. For patients in SCAI shock C category, we opt for the Implantation of an Impella CP. Escalation decisions are then made using echocardiographic and hemodynamic data from right heart catheterization studies. It should be noted that all patients on MCS have a Swan-Ganz pulmonary artery catheter for monitoring of invasive hemodynamics.

Impella 5.0 is implanted in a semi-elective way as it is performed with the patient under general anesthetic. Hence, patients have to be stable enough to undergo safe intubation.

In our Impella series,<sup>11</sup> we report a total of 10 patients that were bridged to LVAD – most of them, due to relative contraindications for HTx, such as high pulmonary vascular resistance. However, two were bridged to LVAD while waiting on the super-urgent HTx list for over 4 weeks without suitable offers.

Prior to implantation, the diameter of the subclavian artery was assessed via computed tomography (CT) scan. All patients undergo a chest CT as part of their routine assessment for HTx.



All Impella 5.0 pumps were implanted in theater under general anesthesia. The right subclavian area was surgically exposed. A 10 mm silver coated Dacron graft (B.Braun, Melsungen, Germany) was anastomosed to the axillary artery using running 4/0 Prolene sutures. The graft was tunneled through the skin (Figure 2).

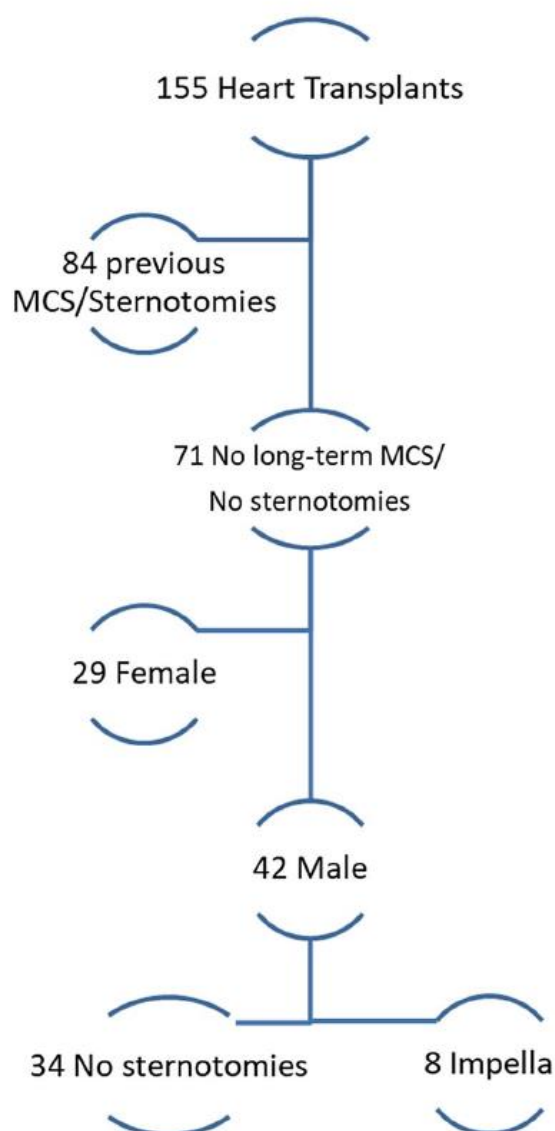
In all patients but the first one, the insertion of the Impella was guided with transesophageal echocardiography (TEE), only. The first Impella 5.0 implantation was guided by both TEE and fluoroscopy.

An activated clotting time of more than 250 seconds was required after a bolus of heparin, in order to proceed with the insertion of the device. During support, anticoagulation was monitored using the activated partial thromboplastin time (aPTT) aiming for a range between 60 and 80 seconds and anti-Factor Xa aiming for a range between 0.3 and 0.5 IU/mL.

We normally run the Impella at P6-P8, depending on the degree of unloading and support needed in each case. Unless absolutely necessary, we avoid P9 as it is known that higher P-levels promote hemolysis, although this complication is rarely encountered in patients with Impella 5.0. Daily echocardiography is really helpful in guiding the adjustment of P-levels.

As mentioned above, we routinely implant a PA catheter in all cases that require Impella or indeed any form of MCS.

We have an established monitoring protocol that involves echocardiographic alongside hemodynamic measurements for the assessment of RV function. In particular from an echocardiographic perspective, we assess daily RV size and function (both radial and longitudinal) and TAPSE. From a hemodynamic perspective, we measure the pulmonary artery pulsatility index (PAPi) and the CVP. If PAPi is under one with echocardiographic evidence of a failing RV, we advocate the use of Impella RP or Protek Duo. In Group 2 patients, the vast majority had moderate RV impairment with PAPi over one hence the LV unloading alone was enough to improve the situation.



**FIGURE 1** Inclusion and exclusion criteria of patients enrolled in the study [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](#)]



**FIGURE 2** Impella implanted in subclavian artery and graft tunneled in the right pectoral site [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](#)]

All patients underwent early extubation following the procedure with the aim to list them for HTx under the super-urgent status, in the absence of neurological impairment or other perioperative contraindications.

As soon as the patients are stable and only on one inotropic/vasopressor agent they are moved to an intermediate care unit (level 2). Mobilization and physiotherapy took place both in ITU and the ward.

All donor hearts were retrieved using the Organ Care System (OCS), which is our standard protocol.<sup>12</sup>

## 2.2 | Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS version 26. All continuous variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Data are presented as percentages, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median (interquartile range). Differences in proportions were tested with Chi-square test or Fisher exact test, and differences in continuous variables were tested with paired *t* test or Wilcoxon signed-rank sum test for parametric and nonparametric variables, respectively. The Kaplan-Meier estimate was used to calculate survival. The Cox proportional hazards regression method was used to analyze the adjusted short-term survival in the two groups.

## 2.3 | Ethics

Following consultation with our local research ethics committee no informed consent was required as we collected de-identified data, which were part of an ongoing audit. Vital status was ascertained using the national Patient Demographic Service, which incorporates national death registry information as well as local notifications.

## 3 | RESULTS

All patients who underwent implantation of the Impella 5.0 showed a significant recovery in end-organ function as well in hemodynamic parameters in just 24 hours after implantation. Table 1 shows the pre-Impella implantation and the 24 hours post-Impella implantation parameters, right ventricular function, and the reason for the implantation of the device. All the patients in Group 2 were in SCAI stage C (either lactate above 2, or creatinine doubling, LFTs increasing on inotropes) and INTERMACS 2.

One patient required reexploration of the insertion site due to postoperative bleeding. We did not observe any limb ischemia, stroke, significant hemolysis, or device failure during the time on support. Mean time of Impella support prior to HTx was  $16 \pm 17$  days, with one patient being supported for

**TABLE 1** Pre-Impella and 24 h post-Impella parameters of patients receiving Impella 5.0

Patient	Creatinine pre	Creatinine post	Lactate pre	Lactate post	ALT pre	ALT post	ALP pre	ALP post	Bili pre	Bili post	RV Impairment	Indication for support
1	304	125	1.4	0.5	49	51	6	34	34	35	Moderate	Renal failure
2	83	56	3.9	0.6	491	64	99	127	60	29	Mod-Severe	Liver failure/hypoperfusion
3	104	94	3.2	1.5	21	49	116	133	41	27	Moderate	Hypoperfusion
4	131	94	2.9	1	39	29	133	127	32	22	Mod-Severe	
5	83	80	1.2	0.8	22	35	56	39	24	33	Moderate	Anuria
6	153	124	1.5	1	533	90	84	66	46	56	Good	Liver failure
7	76	81	1.7	1.1	99	11	93	68	14	23	Moderate	ECMO weaning
8	148	102	3.7	1.1	293	17	110	111	7	15	Mild	VT s/liver failure
P value	0.08		0.06		0.07		0.89		0.68			

Note: Creatinine/Bilirubin:  $\mu\text{mol/L}$ ; ALT/ALP: IU/L.





**TABLE 2** Indication for transplantation

Indication	Group 1 No MCS n (%)	Group 2 Impella n (%)
DCM	21 (61.8)	5 (62.5)
ICM	6 (17.6)	2 (25)
HOCM	3 (8.8)	0
ARVC	2 (5.9)	0
Sarcoidosis	2 (5.9)	1 (12.5)

Abbreviations: ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy;  
HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

58 days without device-related complications. To put these figures in perspective, in the United Kingdom, the average waiting time on the routine list is 559 days (407-711) and 54 days (19-89) on the urgent list.<sup>13</sup>

All patients but one were extubated in the next 24 hours after the Impella implantation.

As shown in Table 1, one patient was upgraded to Impella 5.0 from ECMO allowing us to explant the ECMO, and mobilize him.

The most common etiology of end-stage heart failure was dilated cardiomyopathy (DCM) in both groups (61.8%, Group 1 and 62.5%, Group 2,  $P = 0.940$ ), followed by ischemic cardiomyopathy (ICM) (Table 2).

The baseline recipient and donor characteristics are shown in Tables 3 and 4.

When analyzing preoperative values, there was a trend for higher bilirubin and ALT levels among Impella 5.0 patients. Weight, height, age, and creatinine were comparable in both groups (Table 3).

In two of the patients, we did try, unsuccessfully, to wean the Impella. The other patients were already in the heart transplant routine waiting list but due to acute deterioration as shown in Table 1, we decided to implant an Impella 5.0.

Patients in Group 1 had no indication for MCS, however, 82.4% of them (patients on the urgent list) were treated with milrinone while on the waiting list.

Hearts were transplanted as per standard protocol. There were no differences in pre-OCS, OCS, and total ischemic times between the groups (Table 5).

Complications during Intensive Therapy Unit (ITU) stay following HTx are summarized in Table 6.

There was no loss to follow-up during the study period. Hospital stay, 30-day and 6-month survival were comparable in both groups as shown in Table 7.

Kaplan-Meier curves are shown in Figure 3 (log rank  $P = 0.51$ ).

## 4 | DISCUSSION

In this single center retrospective study in patients undergoing HTx, the preoperative use of Impella 5.0 did not result in

**TABLE 3** Recipient preoperative characteristics

Variable	Group 1 No MCS	Group 2 Impella	P value
Recipient Age (years)	48.76 ± 10.7	49.13 ± 16.5	.93
Recipient Height (cm)	175 ± 8	179 ± 7	.14
Recipient Weight (kg)	77 ± 11	77 ± 9	.92
Recipient Listing			
Routine	6 (17.6)	0	
Urgent	28 (82.4)	0	
Super-Urgent	0	8 (100)	
INTERMACS	4-5 (17.6) 3 (82.4)	2 (100)	
Time on the waiting list (Days)	62 ± 49	16 ± 17	.03
Pre-HTx Creatinine (μmol/L)	103.6 ± 27.7	108.6 ± 41	.67
Pre-HTx Bilirubin (μmol/L)	17.8 ± 11	32.6 ± 19	.07
Pre-HTx ALT (IU/L)	25 (19-35)	35 (19-118)	.06
Pre-HTx ALP (IU/L)	100.7 ± 51	102.8 ± 54	.91

Note: Results are presented as Mean ± SD or Median (IQR) or n (%).

**TABLE 4** Donor characteristics

Variable	Group 1 No MCS	Group 2 Impella	P value
Donor Age (years)	37 ± 11.8	37.5 ± 13.6	.92
Donor Height (cm)	177 ± 7	179 ± 4	.42
Donor Weight (kg)	79 ± 10	85 ± 12	.17
Donor gender male	29 (85.3)	8 (100)	.32
DCD donation	7 (20.6)	1 (12.5)	.36
Donor cause of death			
-Trauma	11 (32.4)	4 (50%)	
-ICH	12 (35.3)	0	
-Brain tumor	1 (2.9)	0	.1
-HBI	10 (29.4)	3 (37.5)	
-Meningitis	0	1 (12.5)	
Donor Hanging	4 (11.8)	1 (12.5)	.67
Donor Cardiac arrest	16 (47.1)	3 (37.5)	.46

Results are presented as Mean ± SD or Median (IQR) or n (%).

Abbreviations: DCD, donation after cardiac death; HBI, hypoxic brain injury; ICH, intracranial hemorrhage.

inferior perioperative and short-term 6-month outcomes when compared to patients not requiring pre-operative MCS. This confirms the feasibility and safety of Impella 5.0 device use as a bridge to transplantation for decompensated end-stage heart failure patients. In the United Kingdom, adult patients on short-term MCS qualify for super-urgent listing. Patients dependent on intravenous inotropes or long-term MCS with

**TABLE 5** OCS times compared by groups

Variable	Group 1 No MCS	Group 2 Impella	P value
Pre-OCS time (min)	21.6 ± 5.1	20.6 ± 7.9	.65
Total OCS time (min)	231 ± 61	259 ± 55	.24
Total ischemic time (min)	81 ± 15	87 ± 14	.34

Results are presented as Mean ± SD.

Abbreviation: OCS, organ care system.

**TABLE 6** Postoperative complications after HTx

Variable	Group 1 No MCS	Group 2 Impella	P value
ECMO post-HTx	6 (17,6)	2 (25)	.63
Gastrointestinal ischemia	3 (8,8)	0	1
Reexploration due to bleeding	8 (23,5)	1 (12,5)	.66
Need of tracheostomy	5 (14,7)	3 (37,5)	.162
Duration of mechanical ventilation (days)	2 (1-6)	2,5 (1-9,75)	1
Neurological event	3 (8,8)	1 (12,5)	1
Duration of hemofiltration (weeks)	1 (1-4,5)	1 (1-4,5)	.937
Need for hemofiltration (n (%))	27 (79,4)	7 (87,5)	.35

**TABLE 7** Length of stay and survival compared by groups

Variable	No MCS	Impella	P value
Days in ITU	6,5 (4-13)	7,5 (5,5-20)	.45
Days in hospital	32 (20-55)	39 (30-48)	.62
Survival 30 days	94,1	87,5	.47
Survival 6 months	94,1	87,5	.51

Note: Results are presented as Median (IQR) or %.

some complications such as thrombosis, right ventricular failure, or recurrent systemic infection are prioritized as urgent.<sup>14</sup>

In our cohort of eight patients, the Impella 5.0 significantly improved the biomechanical profile and reestablished adequate tissue perfusion leading to end-organ recovery in all patients. Despite the presence of moderate/severe right ventricular failure in six cases, left ventricular unloading alone sufficed to bridge these patients to transplantation. Traditional methods including temporary surgically implanted left ventricular assist devices or ECMO are associated with considerable morbidity and mortality as well as a significant increase in perioperative mortality at time of HTx.<sup>6</sup>

ECMO remains a valid option to rescue patients in cardiogenic shock and as a bridge to HTx. It is widely used in

the pediatric population due to its size versatility. However, as direct bridge to HTx use of ECMO has been associated with poor outcomes. Lund et al, reported a 1-year survival of only 50% in patients treated with pre-operative ECMO.<sup>4</sup> Most certainly, the use of ECMO tags a very high-risk cohort (confounding bias), however, the complications associated with ECMO use may also be contributory.

Other temporary MCS devices are needed either as direct treatment for acute cardiogenic shock or as a bailout for ECMO circuits when possible.<sup>15</sup> The use of Impella devices has rapidly increased; indications include high-risk coronary interventions, cardiogenic shock management and stabilization, and bridging of patients to durable MCS and HTx.<sup>16</sup> In a recent study, successful weaning of ECMO was reported with the use of Impella 5.0 in nine patients.<sup>17</sup>

Although our series consists of a small number of patients, it is important to acknowledge that end-organ recovery after a period of support made them comparable to transplant candidates who did not require pre-operative MCS, and led to similar perioperative and short-term posttransplant outcomes.

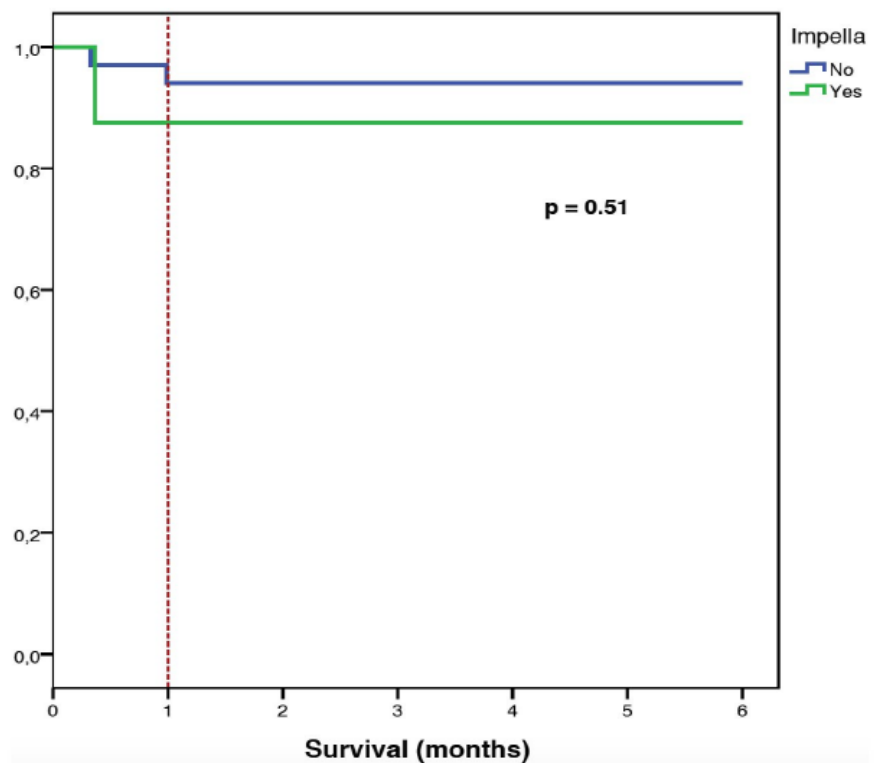
Prior studies have reported the successful use Impella 5.0 as a direct bridge to HTx. Lima et al. in a study of 20 patients, reported a survival post-HTx to discharge or 30 days of 93%.<sup>18</sup> Impella 5.0 support has been shown to be useful both as a diagnostic and therapeutic tool, allowing optimization of a patient, while therapeutic decisions as to the specific exit strategy are made.<sup>6</sup>

Placing an Impella prior to committing to HTx or durable MCS allows for evaluation of candidacy; such as neurological and psychosocial assessment. Although initially accepted for a support of 6 days, in May 2019, the Food and Drug Administration (FDA) approved Impella 5.0 extended duration of use to 14 Days.<sup>19</sup> Other groups have reported successful results of Impella 5.0 up to 35 days.<sup>20</sup> We report clinically effective results after a mean of 16 ± 17 days of support to successful HTx with one patient being supported for 58 days with no complications.

Timing of circulatory support depends on the severity of myocardial pump failure, speed of myocardial recovery (if observed), and recovery of end-organ dysfunction (eg, renal, liver function).<sup>21</sup> Optimal patient selection and implantation timing is yet to be determined. In our experience, the best results are achieved in patients who present in earlier stages of shock and in whom MCS was deployed in a prompt fashion.<sup>22</sup> In particular, patients who despite inotropic support exhibit deterioration of their renal or liver function should be assessed for MCS support, such as surgical Impella 5.0 implantation.

The recovery of end-organ function during Impella support and the low rate of device-related complications make Impella 5.0 a potentially powerful tool with a small surgical footprint to bridge critical end-stage heart failure patients to HTx safely.<sup>23</sup> The higher ALT and bilirubin levels in Group 2

**FIGURE 3** Kaplan-Meier estimated 6 months survival [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



N at risk/ Time (months)	0	1	5
Without Impella	34	32	32
With Impella	8	7	7

was due to target organ hypoperfusion as these patients were enduring ischemic acute liver injury.

Complication rates with Impella 5.0 vary in different studies from 0 to 18%.<sup>24,25</sup> Large bore MCS inevitably carry a significant risk of vascular and bleeding complications.<sup>18,26</sup> We report one reintervention due to bleeding at the subclavian insertion site after Impella implantation. No patient experienced a device dysfunction, limb ischemia, or thrombosis. Surgical Impella implantation, despite a small risk of surgical site bleeding, allows the deployment of the device in a controlled and direct way avoiding the potential risks of percutaneous access. In our total Impella cohort, which includes, among others, patients bridged to recovery, we report a low incidence of device failure and complications with special focus on the low rate of hemolysis of the Impella 5.0.<sup>11</sup>

Frailty and preoperative mobility are important prognostic factors in patients with heart failure. A maximum level of mobilization is associated with improved survival<sup>27</sup> as it allows to retain the best preoperative status. Patients with end-stage heart failure and cardiogenic shock are usually bed-bound or moribund; however, the support of our patients with the Impella 5.0 implanted surgically via the axillary artery with the interposition of a Dacron graft allowed for mobilization and physiotherapy in a safe manner.

## 5 | LIMITATIONS

We present data on only a small cohort of patients. As such, firm conclusions cannot be drawn, but can be used as a pilot for future large multicenter trials. At the time of this study, we had only implanted Impella 5.0 in male patients. In order to make the comparison meaningful, we only included males in Group 1 as well.

Furthermore, the lack of a control group of decompensated end-stage heart failure patients does not allow for comparisons with the Impella group to be made. Such a comparison, albeit interesting, would mean that one group of patients would be subjected to more invasive, surgically implanted temporal MCS (such as Levitronix) and expose patients to their complications.

## 6 | CONCLUSIONS

Impella 5.0 is a feasible and realistic option for patients in profound cardiogenic shock as a bridge to HTx with a low rate of pre- and posttransplant complications. The immediate restoration of output leads to end-organ recovery and the early extubation and mobilization after implantation avoids muscular or neurological deconditioning.





Outcomes do not differ from those patients on the urgent or routine waiting list with no other organ dysfunction, no previous heart surgeries, or pre-operative MCS. Support with the Impella 5.0 led to a recovery of end-organ function and allowed us to bridge patients to HTx without an increase in the early and long-term survival.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

*Designed study, collected data, analyzed data, and wrote the paper:* Monteagudo-Vela

*Statistical analysis and review of draft:* Panoulas

*Collected data:* García-Saez

*Review of draft:* Robertis

*Review of draft:* Stock

*Validation and supervision:* Simon

## ORCID

María Monteagudo-Vela  <https://orcid.org/0000-0002-2086-8718>

## REFERENCES

- den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, dos Reis Miranda D, Brugts JJ, Constantinescu AA, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(1):14–25.
- Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, Nativi JN, Gilbert EM, Everitt M, et al. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is reappraisal of the current United network for organ sharing thoracic organ allocation policy justified? *Circulation*. 2013;127(4):452–62.
- Monteagudo Vela M, Garcia Saez D, Simon AR. Current approaches in retrieval and heart preservation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(1):67–74.
- Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1158–69.
- Teuteberg JJ, Cleveland JC Jr, Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, et al. The society of thoracic surgeons intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(3):649–60.
- Yin MY, Wever-Pinzon O, Mehra MR, Selzman CH, Toll AE, Cherikh WS, et al. Post-transplant outcome in patients bridged to transplant with temporary mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(8):858–69.
- Fukuhara S, Takeda K, Kurlansky PA, Naka Y, Takayama H. Extracorporeal membrane oxygenation as a direct bridge to heart transplantation in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1607–18 e6.
- Abiomed. Impella®. The World's Smallest Heart Pump. Available from: <http://www.abiomed.com/impella/impella-50>.
- Beurtheret S, Mordant P, Pavie A, Leprince P. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J*. 2012;58(3):291–3.
- Seese L, Hickey G, Keebler ME, Mathier MA, Sultan I, Gleason TG, et al. Direct bridging to cardiac transplantation with the surgically implanted Impella 5.0 device. *Clin Transplant*. 2020;34(3):e13818.
- Monteagudo-Vela M, Simon A, Riesgo Gil F, Rosenberg A, Dalby M, Kabir T, et al. Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary Centre. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(5):629–637.
- Garcia Saez D, Zych B, Sabashnikov A, Bowles CT, De Robertis F, Mohite PN, et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(6):2099–105; discussion 105–6.
- NHSBT. ANNUAL REPORT ON CARDIOTHORACIC ORGAN TRANSPLANTATION 2019. Available from <https://nhsbt.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/16795/nhsbt-annual-report-on-cardiothoracic-organ-transplantation-201819.pdf>.
- NHSBT. Heart Transplantation: Selection Criteria and Recipient Registration; 2017. Available from [http://odt.nhs.uk/pdf/heart\\_selection\\_policy.pdf](http://odt.nhs.uk/pdf/heart_selection_policy.pdf).
- Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, Teuteberg JJ, Goldstein DJ, Jacobs JP, et al. The society of thoracic surgeons intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):114–26.
- Hall SA, Uriel N, Carey SA, Edens M, Gong G, Esposito M, et al. Use of a percutaneous temporary circulatory support device as a bridge to decision during acute decompensation of advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(1):100–6.
- Bertoldi LF, Pappalardo F, Lubos E, Grahm H, Rybczynski M, Barten MJ, et al. Bridging INTERMACS 1 patients from VA-ECMO to LVAD via Impella 5.0: De-escalate and ambulate. *J Crit Care*. 2020;57:259–263.
- Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and safety of the Impella 5.0 as a bridge to cardiac transplantation or durable left ventricular assist device. *Am J Cardiol*. 2016;117(10):1622–8.
- Extended Use Impella 5.0 and Impella LD. 2019. Available from: <http://investors.abiomed.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-impella-50-and-impella-ld-extended-duration-use-14>.
- Castillo-Sang MA, Prasad SM, Singh J, Ewald GA, Silvestry SC. Thirty-five day Impella 5.0 support via right axillary side graft cannulation for acute cardiogenic shock. *Innovations (Phila)*. 2013;8(4):307–9.
- Jensen PB, Kann SH, Veien KT, Møller-Helgestad OK, Dahl JS, Rud CS, et al. Single-centre experience with the Impella CP, 5.0 and RP in 109 consecutive patients with profound cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(1):53–61.
- Monteagudo-Vela M, Panoulas V. Impella in cardiogenic shock; who and when? *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(5):697.
- Cheng R, Tank R, Ramzy D, Azarbal B, Chung J, Esmailian F, et al. Clinical outcomes of impella microaxial devices used to salvage cardiogenic shock as a bridge to durable circulatory support or cardiac transplantation. *ASAIO J*. 2019;65(7):642–8.
- Gaudard P, Mourad M, Eliet J, Zeroual N, Culas G, Rouvière P, et al. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. *Crit Care*. 2015;19:363.





25. Abaunza M, Kabbani LS, Nypaver T, Greenbaum A, Balraj P, Qureshi S, et al. Incidence and prognosis of vascular complications after percutaneous placement of left ventricular assist device. *J Vasc Surg*. 2015;62(2):417-423.
26. van Wiechen MP, Ligthart JM, Van Mieghem NM. Large-bore vascular closure: new devices and techniques. *Interv Cardiol*. 2019;14(1):17-21.
27. Esposito ML, Jablonski J, Kras A, Krasney S, Kapur NK. Maximum level of mobility with axillary deployment of the Impella 5.0 is associated with improved survival. *Int J Artif Organs*. 2018;41(4):236-9.

**How to cite this article:** Monteagudo-Vela M, Panoulas V, García-Saez D, de Robertis F, Stock U, Simon AR. Outcomes of heart transplantation in patients bridged with Impella 5.0: Comparison with native chest transplanted patients without preoperative mechanical circulatory support. *Artif Organs* 2020;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/aor.13816>



## Subclavian Impella 5.0 to the rescue in a non-ST elevation myocardial infarction patient requiring unprotected left main rotablation: A case report

Vasileios Panoulas, María Monteagudo-Vela, Konstantinos Kalogeras, Andre Simon

**ORCID number:** Vasileios Panoulas (0000-0002-9894-9200); María Monteagudo-Vela (0000-0002-2086-8718); Konstantinos Kalogeras (0000-0003-2036-6192); Andre Simon (0000-0001-7686-5252).

**Author contributions:** Panoulas V drafted the manuscript; Panoulas V, Monteagudo-Vela M and Kalogeras K performed the case and collected the images; Simon A reviewed the manuscript and offered clinical advice.

**Informed consent statement:** Patient has granted us informed consent to publish this case report.

**Conflict-of-interest statement:** Dr Panoulas in receipt of consultancy fees and honoraria from Abiomed.

**CARE Checklist (2016) statement:** The authors have read the CARE Checklist (2016), and the manuscript was prepared and revised according to the CARE Checklist (2016).

**Open-Access:** This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Vasileios Panoulas, Konstantinos Kalogeras,** Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London UB9 6JH, United Kingdom

**Vasileios Panoulas,** Cardiovascular Sciences, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London SW7 2BU, United Kingdom

**María Monteagudo-Vela, Andre Simon,** Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London UB9 6JH, United Kingdom

**Corresponding author:** Vasileios Panoulas, MD, MRCP, PhD, Honorary Senior Lecturer at Imperial College London, Consultant Cardiologist, Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, Harefield, London UB9 6JH, United Kingdom. [v.panoulas@imperial.ac.uk](mailto:v.panoulas@imperial.ac.uk)

### Abstract

#### BACKGROUND

Often in patients with significant three-vessel or left main disease there is coexistent significant peripheral disease rendering them poor candidates for percutaneous left ventricular support during revascularization. Evidence on the management of such cases is limited.

#### CASE SUMMARY

We describe a case of such a patient with critical distal left main disease and chronically occluded right coronary artery who presented with chest pain and a non-ST elevation myocardial infarction and had significantly impaired left ventricular function. With the aid of our cardiothoracic surgeons a cut down subclavian Impella 5.0 was inserted and high risk rotablation percutaneous coronary intervention carried out successfully.

#### CONCLUSION

This case highlights the need for cross-specialty collaborations in such high-risk cases where alternative access is needed for insertion of large bore mechanical circulatory support devices.

**Key words:** Impella; Subclavian; Rotablation; Left main; Percutaneous coronary intervention; Case report

Panoulas V *et al.* Subclavian Impella 5.0 LMS rotablation PCI

ses/by-nc/4.0/

**Manuscript source:** Invited Manuscript

**Received:** December 15, 2019

**Peer-review started:** December 15, 2019

**First decision:** January 15, 2020

**Revised:** March 24, 2020

**Accepted:** March 28, 2020

**Article in press:** March 28, 2020

**Published online:** April 26, 2020

**P-Reviewer:** Ito S, Vermeersch P

**S-Editor:** Wang YQ

**L-Editor:** A

**E-Editor:** Liu MY



©The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core tip:** This case highlights the importance of the coming together of the cardiothoracic surgeons and interventional cardiologists in treating patients in cardiogenic shock with high risk coronary anatomy features. In this particular case the Impella 5.0 was implanted using a surgical cut down through the subclavian access and supported extreme high risk unprotected left main rotablation percutaneous coronary intervention. The patient made an excellent recovery with remarkable left ventricular function improvement in one-year follow-up.

**Citation:** Panoulas V, Monteagudo-Vela M, Kalogeras K, Simon A. Subclavian Impella 5.0 to the rescue in a non-ST elevation myocardial infarction patient requiring unprotected left main rotablation: A case report. *World J Cardiol* 2020; 12(4): 155-160

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v12/i4/155.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.4330/wjc.v12.i4.155>

## INTRODUCTION

In patients with stable coronary disease, the use of Impella for high risk percutaneous coronary intervention (PCI) has been associated with improved mid-term outcomes compared to intra-aortic balloon pump<sup>[1,2]</sup>. Data from the large retrospective evaluation of the USpella registry<sup>[3]</sup> support the feasibility, safety, and hemodynamic usefulness of Impella device for the treatment of unprotected left main interventions using the percutaneous 2.5 and CP Impellas. However, often in these high-risk patients, the iliofemoral disease is so extensive that does not allow percutaneous peripheral arterial interventions. Limited reports exist on the management of such patients that require alternative access for mechanical circulatory support.

## CASE PRESENTATION

We present a case of a well-functioning 71-year-old gentleman who was originally admitted with chest pain via the primary PCI pathway.

On admission he had a blood pressure of 145/85 mmHg with regular pulse and a soft ejection systolic murmur. His lung auscultation revealed bibasal crepitations and he had pitting oedema to his mid shins. He was saturating on air at 94%.

His electrocardiogram showed transient anteroapical ST elevation and a small troponin rise of 400 ng/L.

His left ventricular (LV) function was severely impaired with ejection fraction of 30%, inferior partial scar and hypokinesia elsewhere. He also had mild aortic stenosis.

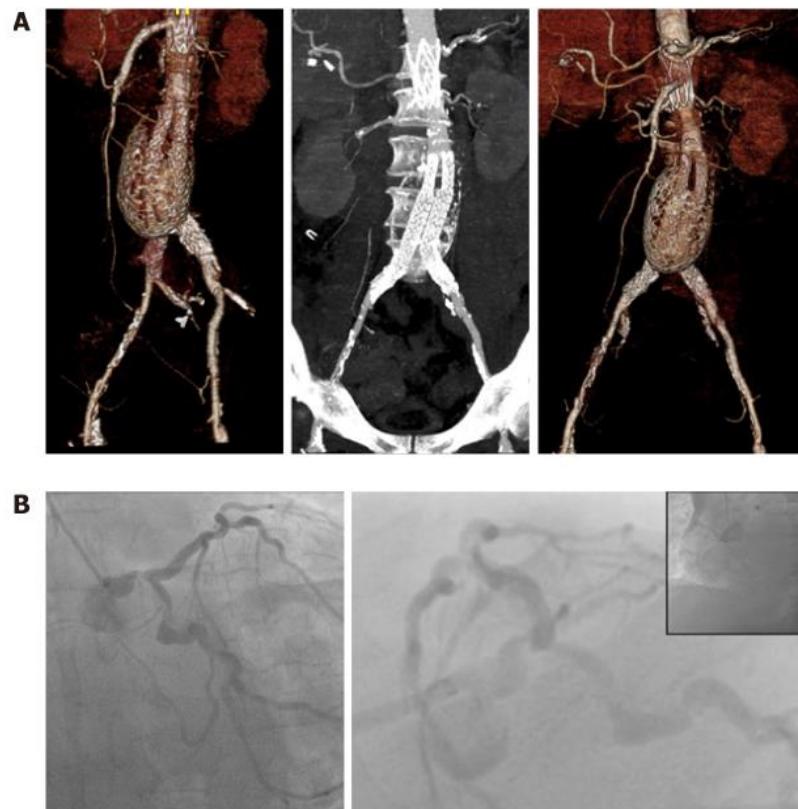
He had extensive peripheral arterial disease (PAD) with external iliac diameters of 3.5 mm bilaterally, previous aortic stent, endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm (Figure 1A), right carotid endarterectomy, old right basal ganglia ischaemic infarct, hypertension, hypercholesterolaemia and smoking.

## FINAL DIAGNOSIS

Coronary angiogram performed immediately on admission (Figure 1B) showed a tight calcific distal left main stem (LMS) bifurcation, tight proximal calcific left circumflex and significant calcific mid left anterior descending lesions. Right coronary artery was chronically occluded proximally and collateralized by the left system. By the end of the diagnostic procedure his chest pain had settled and the patient was discussed with the on-call surgeon.

In essence this patient presented with a non-ST elevation myocardial infarction with critical distal calcific left main disease, which was his last remaining conduit as his right coronary artery was a chronic total occlusion.





**Figure 1** Heavily diseased peripheral and coronary vascular trees. A: 3D reconstructions of abdominal and ilio-femoral arterial systems showing previous abdominal aneurysm, and endovascular aneurysm repair alongside the extensive ilio-femoral disease; B: Initial coronary angiogram demonstrating tight distal left main stem and proximal left circumflex calcific disease. The right coronary artery is a chronic total occlusion.

## TREATMENT

The heart team agreed on urgent coronary artery bypass grafting. However, over the next couple of days, while completing his pre-surgical work-up (including carotid dopplers, departmental echocardiogram and lung function tests), he developed recurrent transient STE chest pains with troponin rise up to 7000 ng/L, pulmonary oedema and impending cardiogenic shock with LV deterioration to 15%.

At that stage, an urgent decision was made by the heart team for high-risk PCI using Impella 5.0 support *via* the subclavian access, under general anaesthesia. The subclavian artery was dissected and exposed. A 10-mm silver-coated Dacron graft was anastomosed to the subclavian artery and a 5.0 Impella was placed successfully in the LV (Figure 2).

Subsequently using the right femoral access and an 8F EBU 3.5 guidecatheter the left main was initially rotablated with 1.75 mm burr. The loss of pulsatility during the runs was prominent, however mean arterial pressure was sustained at about 55 mmHg due to the presence of the 5.0 Impella (Figure 3). Despite a couple of complications and equipment failures, including localized LMS dissection balloon entrapment on coronary wire and undeployed stent dislodgement, a good result was obtained with reverse culotte LMS bifurcation stenting and targeted PCI of mid left anterior descending and proximal left circumflex lesions (Figure 4).

## OUTCOME AND FOLLOW-UP

Following his successful LMS bifurcation rotablation PCI the patient was extubated the following day and the Impella 5.0 explanted 5 d later. He made an excellent recovery and was discharged home 10 d later. On one-year follow up the patient was doing remarkably well and his LV had recovered fully, with a current ejection fraction of 55%. He is fully compliant with his heart failure and antiplatelet regime. He still has mild aortic stenosis for which he will be kept under surveillance on an annual basis.

Panoulas V *et al.* Subclavian Impella 5.0 LMS rotablation PCI

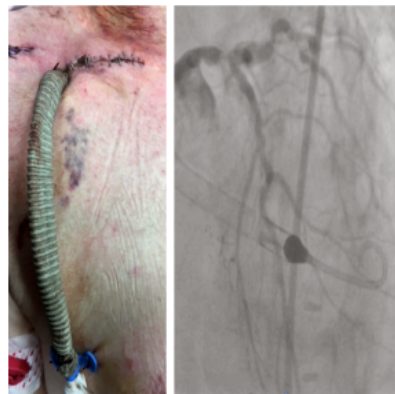


Figure 2 A 10-mm silver-coated Dacron graft was anastomosed to the subclavian artery and an Impella 5.0 was inserted.

---

## DISCUSSION

This case illustrates the importance of cross-specialty collaboration in overcoming challenges in coronary revascularization of high-risk patients with prohibited iliofemoral access for percutaneous mechanical circulatory support devices.

The co-existence of PAD and cardiovascular disease (CVD) is common with nearly 45% of patients with PAD suffering from simultaneous cardiovascular disease<sup>[4]</sup>. Recently the first use of intravascular lithotripsy (IVL) to treat vascular disease using the Shockwave IVL device (Shockwave Medical Inc) in iliofemoral arteries for modification of calcified plaque in an attempt to facilitate percutaneous Impella CP implantation was described<sup>[5]</sup>. Furthermore a fully percutaneous transaxillary approach for implantation of Impella CP was been described and is feasible<sup>[6,7]</sup>. When it comes, however, to implantation of an Impella 5.0 percutaneous options are limited (e.g. transcaval<sup>[8]</sup>), whereas surgical axillary cut-down has been established as a safe technique<sup>[9]</sup>.

An alternative approach to tackling this case may have been the use of Impella 5.0 to stabilize the patient prior to off-pump CABG. However, our surgical team felt that in view of the ongoing ischaemic symptoms, the surgical risk would have been prohibitive and an immediate treatment with PCI would be the preferred option.

---

## CONCLUSION

Our case report suggests that the use of surgical cut down to facilitate last remaining conduit high risk PCI in unstable patients with poor left ventricular function is feasible and safe. (1) Impella 5.0 provides a high level of support, which allows the operators to optimize their revascularization techniques and overcome, without stress, complications that may occur during high risk left main PCI (last conduit); (2) The Impella 5.0 can be inserted using subclavian cut down in cases with peripheral vascular access not amenable to large bore access. The transcaval access technique, even though promising for Impella 5.0, has yet to be widely adopted; and (3) Despite the emergence of IVL often in patients with very extensive disease IVL and peripheral angioplasty may not be feasible and a cross-specialty collaboration is needed to facilitate use of alternative access for mechanical circulatory support.

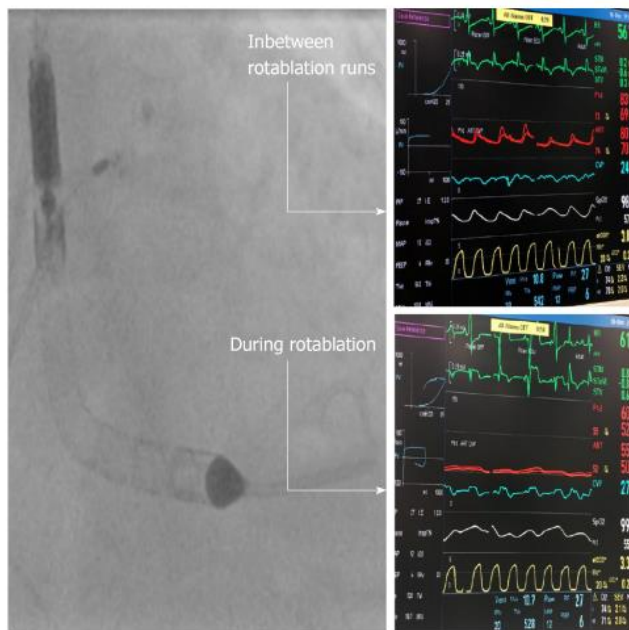


Figure 3 During rotablation runs with the 1.75 mm burr the pulsatility was lost, however, the mean arterial pressure was maintained due to the presence of the Impella.

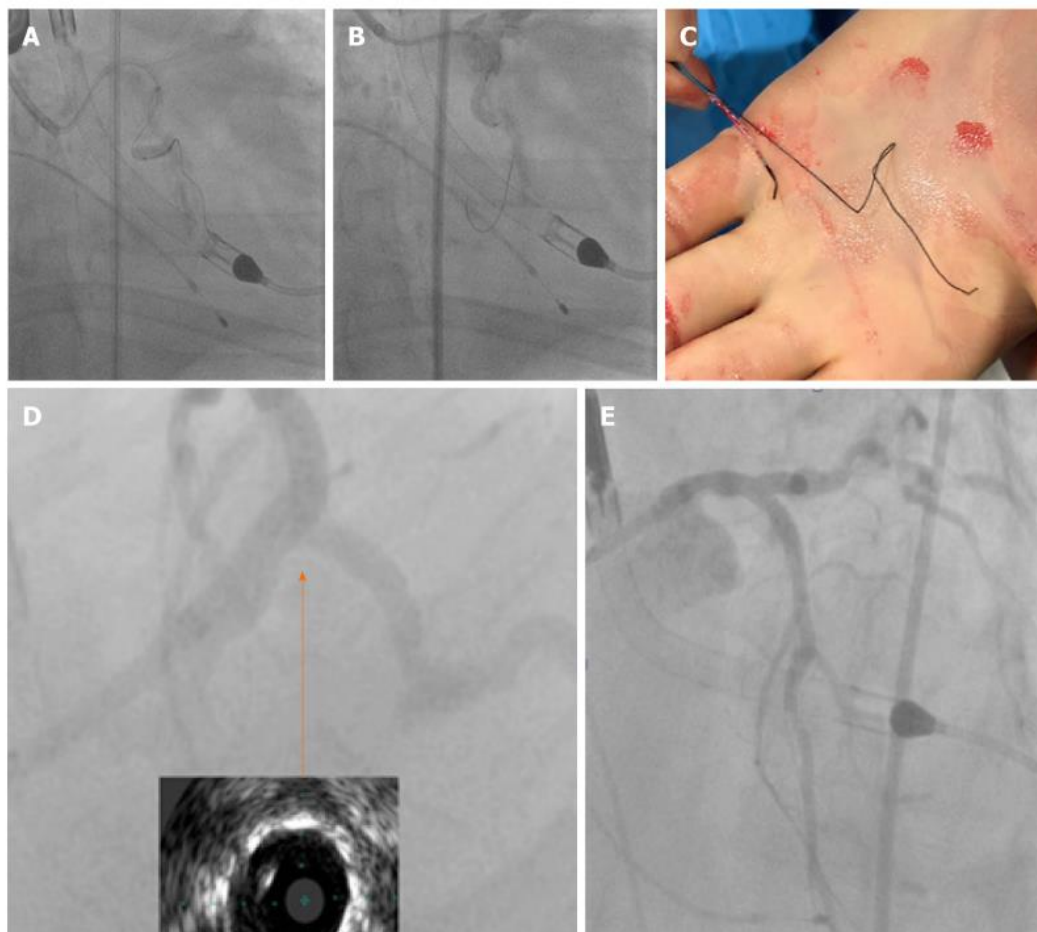


Figure 4 After a stormy procedure a good angiographic and intravenous ultrasound result was obtained. A: Support issues despite use of guideliner leading on to stent dismounting off its balloon undeployed after it got trapped on a calcific bend; B: Localised small perforation/dissection at the distal left main; C: Extreme left circumflex tortuosity causing deformation of Choice PT XS coronary wire and balloon trapping on the wire; D: Spider view and intravenous ultrasound in distal left main stem showing good stent expansion and apposition; E: LAO cranial view showing good final left main stem Culotte result.



## REFERENCES

- 1 **O'Neill WW**, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012; **126**: 1717-1727 [PMID: [22935569](#) DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194](#)]
- 2 **Dangas GD**, Kini AS, Sharma SK, Henriques JP, Claessen BE, Dixon SR, Massaro JM, Palacios I, Popma JJ, Ohman M, Stone GW, O'Neill WW. Impact of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump on prognostically important clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (from the PROTECT II randomized trial). *Am J Cardiol* 2014; **113**: 222-228 [PMID: [24527505](#) DOI: [10.1016/j.amjcard.2013.09.008](#)]
- 3 **Schreiber T**, Wah Htun W, Blank N, Telila T, Mercado N, Briassoulis A, Kaki A, Kondur A, Munir A, Grines C. Real-world supported unprotected left main percutaneous coronary intervention with impella device; data from the USpella registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; **90**: 576-581 [PMID: [28417594](#) DOI: [10.1002/ccd.26979](#)]
- 4 **Criqui MH**, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; **116**: 1509-1526 [PMID: [25908725](#) DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.303849](#)]
- 5 **Riley RF**, Corl JD, Kereiakes DJ. Intravascular lithotripsy-assisted Impella insertion: A case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; **93**: 1317-1319 [PMID: [30811781](#) DOI: [10.1002/ccd.28168](#)]
- 6 **Kaki A**, Blank N, Alraies MC, Jani A, Shemesh A, Kajj M, Laktineh A, Hasan R, Gade CLF, Mohamad T, Elder M, Schreiber T. Axillary Artery Access for Mechanical Circulatory Support Devices in Patients With Prohibitive Peripheral Arterial Disease Presenting With Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol* 2019; **123**: 1715-1721 [PMID: [30879608](#) DOI: [10.1016/j.amjcard.2019.02.033](#)]
- 7 **Mathur M**, Hira RS, Smith BM, Lombardi WL, McCabe JM. Fully Percutaneous Technique for Transaxillary Implantation of the Impella CP. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**: 1196-1198 [PMID: [27282605](#) DOI: [10.1016/j.jcin.2016.03.028](#)]
- 8 **Eng MH**, Villablanca P, Frisoli T, Greenbaum AB, O'Neill WW. Transcaval Access for Large Bore Devices. *Curr Cardiol Rep* 2019; **21**: 134 [PMID: [31673869](#) DOI: [10.1007/s11886-019-1220-y](#)]
- 9 **Boll G**, Fischer A, Kapur NK, Salehi P. Right Axillary Artery Conduit Is a Safe and Reliable Access for Implantation of Impella 5.0 Microaxial Pump. *Ann Vasc Surg* 2019; **54**: 54-59 [PMID: [30339902](#) DOI: [10.1016/j.avsg.2018.10.004](#)]



Contents lists available at ScienceDirect

## Cardiovascular Revascularization Medicine



### Impella in cardiogenic shock; who and when?

María Monteagudo-Vela<sup>\*</sup>, Vasileios Panoulas

We have read with great interest the letter from Imamura and Narang [1] and would like to thank them for the constructive and thoughtful comments. We totally agree that the optimal timing and selection of patients that would benefit from pMCS is yet to be determined.

In their letter, they mentioned that large scale studies have not proven benefit of percutaneous Mechanical Circulatory Support (pMCS) over intra-aortic balloon pump (IABP), quoting the IMPRESS trial [2] and the systematic review by Ichou et al. [3]. The randomised data pooled for the latter publication are based on the ISAR SHOCK [4] (N = 24 randomised patients) and the IMPRESS (N = 48) trials, numbers that are far from "large scale".

As a matter of fact, both of these randomised studies had some common characteristics/limitations: (i) they were both grossly underpowered, to pick up any 30-day significant mortality differences, (ii) they recruited patients that were already in deep shock, as evidenced by the very high rates of previous cardiac arrest and nearly 100% rates of invasive ventilation and (iii) intervened late as both shared a definition of shock that requires 30 min of systolic blood pressure <90 mmHg or inotropic support to maintain it above 90 mmHg.

With regards to the point (ii), resuscitated cardiac arrest patients, are often burdened by hypoxic brain injury with its inherent poor outcomes regardless of MCS device use. With regards to point (iii) recent studies have shown that the earlier the support is deployed (door to unload), the better the outcomes [5] highlighting the importance of early LV unloading in patients with cardiogenic shock [6]. Studies therefore, where MCS has been deployed late, in patients who are already in deep shock are truly not selecting patients that are likely to benefit the most from pMCS.

The INTERMARCS and SCAI [7] classifications are, indeed, dynamic, but not subjective. Parameters such as lactate, invasive blood pressure, haemodynamics, amount of inotropes and the need of CPR or ECMO are well defined and allow for accurate patient classification into the different groups. The SCAI classification will allow for a more universal categorization of cardiogenic shock patients in future trials that will enable meaningful comparisons of different MCS groups. We do believe that simplification of the SCAI protocol is required for those patients presenting with shock via primary PCI pathways, and relevant work is on the way from our institution.

In our experience the improvement in hemodynamics after Impella implantation has been immediate with a notable rise in both systolic and diastolic pressures [8] despite simultaneous reduction of inotropic support. Importantly, as highlighted in the letter by Imamura and Narang [1], other objective biochemical parameters show positive trends. Lactate decreased and renal and liver function improved significantly within 24 h, indicating better tissue perfusion.

Our data suggest that the Impella device is a useful tool that can improve haemodynamic parameters and tissue perfusion. However as you clearly stated in their letter [1], the optimal patient selection and implantation timing is yet to be determined. In our experience, the best results are achieved in patients that present in earlier stages of shock and those where MCS has been deployed in a timely fashion. We are eagerly awaiting the results of the The DanGer Shock trial, which enrolls patients earlier in the AMI shock cascade and enables early intervention, prior to revascularization [9].

#### References

- [1] Imamura T, Narang N. Optimal patient selection using objective parameters for impella left ventricular assist device therapy. *Cardiovasc Revasc Med* 2020.
- [2] Ouweneel DM, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(3):278–87.
- [3] Ait Ichou J, et al. The effectiveness and safety of the Impella ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91(7):1250–60.
- [4] Seyfarth M, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1584–8.
- [5] Basir MB, et al. Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2017;119(6):845–51.
- [6] Kapur NK, et al. Unloading the left ventricle before reperfusion in patients with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2019;139(3):337–46.
- [7] Baran DA, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94(1):29–37.
- [8] Monteagudo-Vela M, et al. Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary Centre. *Cardiovasc Revasc Med* 2019.
- [9] Udesen NJ, et al. Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. *Am Heart J* 2019;214:60–8.



### **Resultados y discusión sobre los artículos referidos al dispositivo Impella.**

En los artículos *Clinical indications of Impella short-term mechanical circulatory support in a tertiary centre*. Cardiovasc Revasc Med. 2019 Dec 6. pii: S1553-8389(19)30806-1. DOI: [10.1016/j.carrev.2019.12.010](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.12.010), *Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant centre*. Artif Organs. 2019 Nov 26. DOI: [10.1111/aor.13610](https://doi.org/10.1111/aor.13610), *Outcomes of heart transplantation in patients bridged with Impella 5.0: Comparison with native chest transplanted patients without preoperative mechanical circulatory support*. Artif Organs 2020; 00: 1–9. <https://doi.org/10.1111/aor.13816>, *Subclavian Impella 5.0 to the rescue in a non-ST elevation myocardial infarction patient requiring unprotected left main rotablation: A case report*. World Journal of Cardiology. World J Cardiol. 2020 Apr 26; 12(4): 155–160 DOI: [10.4330/wjc.v12.i4.155](https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i4.155), and *Impella in cardiogenic shock; who and when?* Cardiovasc Revasc Med. 2020 Feb 12. pii: S1553-8389(20)30078-6, DOI: [10.1016/j.carrev.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.02.008) describimos la introducción de la familia de dispositivos Impella en nuestra institución. Exploramos las indicaciones de implantación del dispositivo, la respuesta hemodinámica y bioquímica inicial y la supervivencia a medio plazo.

#### *Todos los dispositivos Impella (CP, 5.0 y RP)*

Se implantaron dispositivos de la familia Impella en un total de 57 pacientes; 36 Impella CP, 14 Impella 5.0 y 7 Impella RP.

La edad media fue de  $54,2 \pm 15,2$ , mientras que el 78,9% eran hombres.

Las principales indicaciones de implantación de Impella para soporte del lado izquierdo incluyeron shock cardiogénico secundario a síndrome coronario agudo, miocardiopatía dilatada o isquémica descompensada en fase terminal y miocarditis.

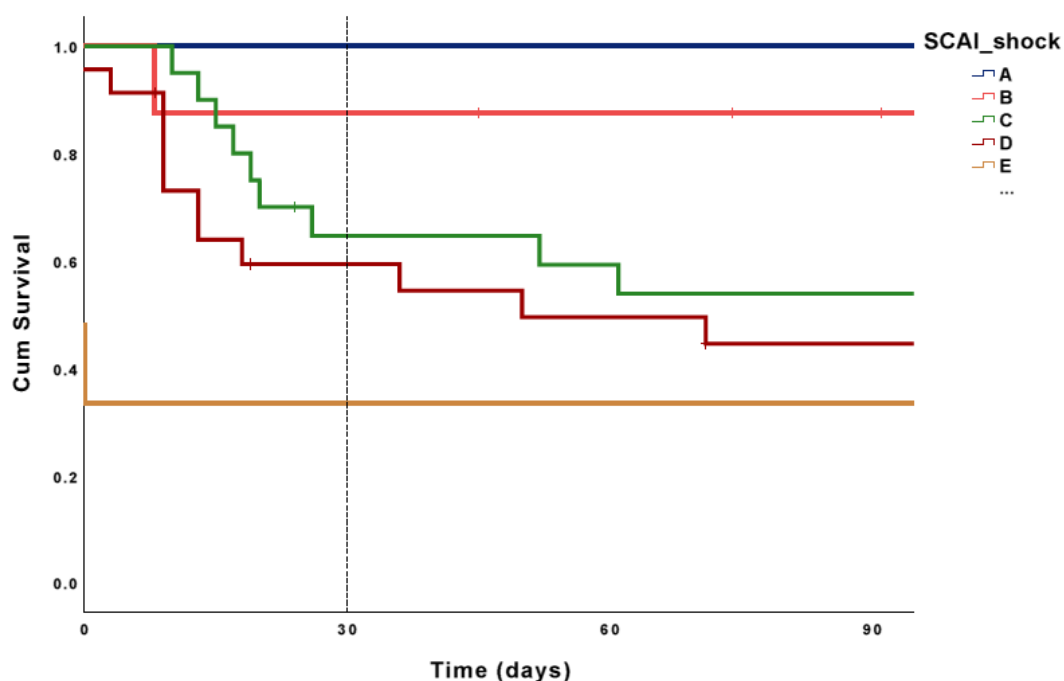
La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo previa a la implantación del Impella fue de  $23 \pm 13,7\%$ . Veinticuatro (54,5%) pacientes fueron sometidos a angioplastia coronaria. La mediana de duración del soporte fue de 5 días (IQR 1 a 10.5 días). Los pacientes que se presentaron en Intermacs I tuvieron una supervivencia a 30 días del 40%, mientras que los pacientes en Intermacs 2 o superior tuvieron una supervivencia a los 30 días del 82,4%.

El 33,3% recuperó la función cardíaca, el 10,5% fue sometido a la implantación de una asistencia izquierda de larga duración y el 15,8% fue trasplantado.

Los parámetros hemodinámicos mejoraron significativamente a las 24 h posteriores a la implantación del Impella con aumentos tanto en la presión arterial sistólica como diastólica y reducciones significativas en el soporte inotrópico. A las 24 horas de la implantación, hubo una mejora significativa también en la función renal y hepática.

En tres casos se diagnosticó una miocarditis fulminante y la función cardíaca se recuperó totalmente tras el soporte circulatorio con Impella y ECMO.

Después de ajustar por edad y sexo, la clasificación Intermacs fue un predictor independiente de mortalidad HR 2.97 (IC del 95%: 1.3 a 6.7,  $p = .009$ ).



**Figura 27:** Supervivencia según la clasificación de shock cardiogénico de la “Society for Cardiovascular Angiography and Intervention” (SCAI).

## Impella RP

**Tabla 15:** Mejora hemodinámica y de los órganos diana; disminución de los requerimientos inotrópicos antes y después de la implantación de Impella.

	Pre Impella RP	Post Impella RP	p valor
<b>PAS</b>	74.7±9.62	<b>91±17</b>	0.013
<b>PAD</b>	60.7±11.6	<b>67.7±7.7</b>	0.086
<b>Lactato</b>	3.9±3.5	<b>2.4±2.2</b>	0.115
<b>Creatinina</b>	144.4±98.8	<b>129.6±30.6</b>	0.644
<b>Urea</b>	12.1±8.9	<b>10.2±3.7</b>	0.595
<b>ALT</b>	249.7±382.1	<b>210.3±317.4</b>	0.211
<b>INR</b>	2.26±1.2	<b>1.46±0.4</b>	0.062
<b>Adrenalina</b>	0.15±0.11	<b>0.07±0.07</b>	0.053
<b>Noradrenalina</b>	0.12±0.1	<b>0.06±0.07</b>	0.291
<b>Milrinona</b>	0.11±0.09	<b>0.09±0.09</b>	0.356
<b>Vasopresina</b>	0.02±0.02	<b>0.01±0.01</b>	0.267
Resultados mostrados como Media ± DS o n (%) Inotrópicos mostrados en mcg/kg/min			

PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. ALT: Alanine Transaminase.  
INR: International Normalized Ratio

Con respecto a nuestros resultados con el Impella RP o derecho, durante un período de 20 meses, 7 pacientes requirieron la implantación de un Impella RP debido a disfunción ventricular derecha: dos de ellos debido a fallo derecho agudo después de años de soporte con LVAD, tres presentaron fallo derecho agudo inmediatamente después de la implantación de una LVAD y dos necesitaron un Impella RP post trasplante cardíaco.

Nuestra tasa de supervivencia a 30 días fue del 58%. Tres de los pacientes post-LVAD fueron destetados con éxito del dispositivo, uno fue trasplantado y otro murió debido a fracaso multiorgánico.

De los pacientes con trasplante de corazón, uno murió debido a fallo multiorgánico y el otro paciente murió por una hemorragia cerebral.

Los parámetros hemodinámicos mejoraron significativamente después de comenzar el soporte con el dispositivo Impella. El aumento de la presión arterial sistólica y diastólica fue

evidente. También se observó una mejora en la función renal, la función hepática y la perfusión tisular. También encontramos reducciones en el soporte inotrópico y mejora en la perfusión de los órganos diana.

En las últimas décadas los resultados de los pacientes en shock cardiogénico siguen siendo malos. Impella podría ser un dispositivo prometedor, que es relativamente fácil y rápido de implantar tanto por vía percutánea como quirúrgica. Sin embargo, se necesitan grandes ensayos aleatorios para establecer su papel en el tratamiento de pacientes con shock cardiogénico de diferentes etiologías.

Es por eso por lo que se esperan con gran interés los resultados del ensayo DanGer Shock, que selecciona a los pacientes antes de la cascada de shock cardiogénico post IAM y que permite una intervención temprana e implantación del Impella, antes de la revascularización (108).

### *Impella 5.0*

A pesar de que el trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, la falta de donantes y el empeoramiento del perfil de los pacientes con deterioro agudo no siempre hacen factible el acceso a un trasplante urgente.

Los métodos tradicionales que incluyen dispositivos temporales de asistencia ventricular izquierda implantados quirúrgicamente o ECMO están asociados a una alta morbilidad y mortalidad, así como un aumento significativo de la mortalidad perioperatoria en el momento del TxC.

La recuperación de la función de los órganos diana durante el soporte con Impella y la baja tasa de complicaciones relacionadas con el dispositivo hacen del Impella 5.0 una herramienta potente con poco impacto quirúrgico para llevar a los pacientes en shock cardiogénico con insuficiencia cardíaca en etapa terminal al TxC de forma segura. Este restablecimiento casi inmediato del gasto cardíaco conduce a la recuperación de los órganos diana y a la extubación y movilización precoz evitando así el deterioro muscular o neurológico.



En nuestra serie, cuando comparamos a pacientes sin dispositivos de soporte circulatorio pre-trasplante, y sin disfunción de otros órganos con pacientes que necesitaron soporte con Impella 5.0, los resultados no difieren. El soporte con Impella 5.0, implantado en las etapas iniciales del shock, condujo a una recuperación de la función de los órganos diana y nos permitió trasplantar a los pacientes sin un aumento en la mortalidad a corto o largo plazo.

### **8.3.2 Dispositivos de asistencia ventricular a largo plazo: resultados de series de explantes.**

1. Monteagudo Vela M, Rial Bastón V, Panoulas V, Riesgo Gil F, Simon AR. ***A detailed explantation assessment protocol for patients with left ventricular assist devices with myocardial recovery.*** ICTVS 2020.1-8.doi:10.1093/icvts/ivaa259.
2. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Riesgo-Gil F, Simon AR. ***Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum sparing technique.*** Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Dec 22. pii: ezz352. doi: 10.1093/ejcts/ezz352.

Cite this article as: Monteagudo Vela M, Rial Bastón V, Panoulas V, Riesgo Gil F, Simon A. A detailed explantation assessment protocol for patients with left ventricular assist devices with myocardial recovery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2020; doi:10.1093/icvts/ivaa259.

## A detailed explantation assessment protocol for patients with left ventricular assist devices with myocardial recovery

María Monteagudo Vela <sup>a,\*</sup>, Verónica Rial Bastón<sup>b</sup>, Vasileios Panoulas <sup>b,c</sup>, Fernando Riesgo Gil<sup>b</sup> and Andre Simon<sup>a</sup>

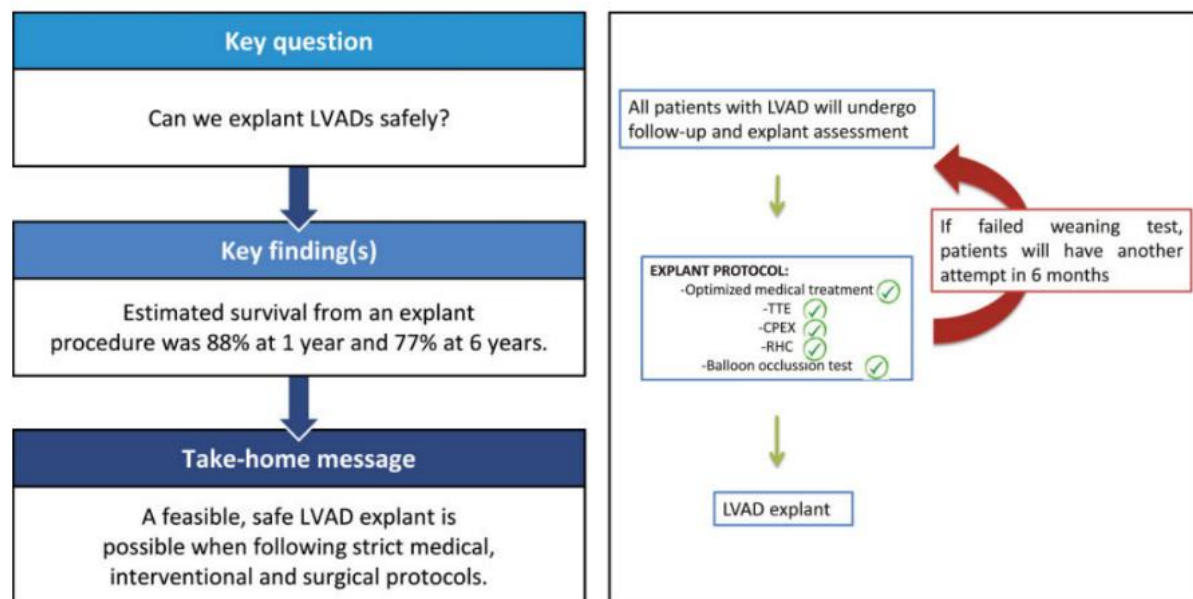
<sup>a</sup> Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>c</sup> Cardiovascular Sciences, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

\* Corresponding author. Cardiothoracic and Transplant Surgeon, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, Harefield, Middlesex UB9 6JH, UK. Tel: +44-1895828892; e-mail: m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk (M. Monteagudo Vela).

Received 8 May 2020; received in revised form 8 September 2020; accepted 4 October 2020



### Abstract

**OBJECTIVES:** Left ventricular assist device (LVAD) implantation for end-stage heart failure patients has been on the rise, providing a reliable long-term option. For some LVAD patients, longer term LV unloading leads to recovery; hence, the need for evaluating potential myocardial recovery and weaning eligibility has emerged.

**METHODS:** All patients who underwent contemporary LVAD explantation at our institution between 2009 and 2020 were included in the study. Patients in New York Heart Association I, left ventricular ejection fraction >40%, a cardiac index >2.4 l/min and a peak oxygen intake >50% predicted underwent a 4-phase weaning assessment. A minimally invasive approach using a titanium plug was the surgery of choice in the most recent explants. Kaplan–Meier curves were used to estimate the survival at 1 and 5 years.



**RESULTS:** Twenty-six patients (17 HeartMate II, 9 HeartWare) underwent LVAD explantation after a median 317 days of support [IQ (212–518)], range 131–1437. Mean age at explant was  $35.8 \pm 12.7$  years and 85% were males. Idiopathic dilated cardiomyopathy was the underlying diagnosis in 70% of cases. Thirteen (48%) patients were on short-term mechanical circulatory support and 60% required intensive care unit admission prior to the LVAD implantation. At 1 year, Kaplan–Meier estimated survival was 88%, whereas at 6 years, it was 77%. The average left ventricular ejection fraction at 1 year post-explant was  $44.25\% \pm 8.44$ .

**CONCLUSIONS:** The use of a standardized weaning protocol (echocardiographic and invasive) and a minimally invasive LVAD explant technique minimizes periprocedural complications and leads to good long-term device-free survival rates.

**Keywords:** Left ventricular assist device • Myocardial recovery • Minimal invasive approach • Occlusion test • Left ventricular assist device explantation

#### ABBREVIATIONS

CPB	Cardiopulmonary bypass
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
HF	Heart failure
LVAD	Left ventricular assist device
LVEDD	Left ventricular end-diastolic diameter
LVESD	Left ventricular end-systolic diameter
MCS	Mechanical circulatory support
RHC	Right-heart catheterization

#### METHODS

We reviewed all contemporary LVAD patients who met criteria for explantation in Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK. Out of 470 patients, we identified 52 long-term LVAD patients who underwent device explantation.

In the current study, we only included patients with contemporary devices such as HeartMate II™ (Abbott, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) or HeartWare™ HVAD™ (Medtronic, Minneapolis, MN). We identified a total of 26 patients who underwent contemporary LVAD explantation between January 2009 and February 2020 (Fig. 1).

#### INTRODUCTION

Physicians are faced with a prevalence of >25 million heart failure (HF) cases worldwide [1]. The incidence of HF, as well as survival with the disease, is increasing, resulting in an increased prevalence [2]. Heart transplantation (HTx) remains the gold standard for the treatment of end-stage HF; however, shortage of donor organs and contraindications have driven efforts to develop long-term mechanical circulatory support (MCS) alternatives. Left ventricular assist device (LVAD) implantation rates have increased over the last decade, providing good outcomes either as bridge to transplantation or as destination therapy demonstrating improved survival compared to medical therapy alone [3].

An LVAD allows for optimal titration of HF medication, which subsequently increases the chances of myocardial recovery [4, 5]. According to the fifth INTERMACS report, 1.2% of patients with LVAD were bridged to recovery [6]. It is estimated that 5% of ischaemic and 21% of non-ischaemic cardiomyopathies experience some degree of ventricular recovery when unloading the LV with LVAD [7]. In some cases, this may be significant enough to allow for weaning and explantation [8]. Peripartum cardiomyopathy [9] is associated with a higher probability of myocardial recovery and has shown better outcomes compared to other HF aetiologies [10].

Different explantation strategies have been described in the literature from decommissioning techniques leaving the pump *in situ* and ligating the graft, to cutting the driveline, or even full explantation of the pump, with ventriculoplasty and removal of the sewing ring [11].

Evaluation for possible myocardial recovery should be an integral part of care protocols in centres with MCS [12]. To date, there are no generally accepted criteria for LVAD weaning or explantation, and no prospective studies have been performed [13]. In the current paper, we describe in detail our LVAD weaning protocol and a minimally invasive surgical explant approach.

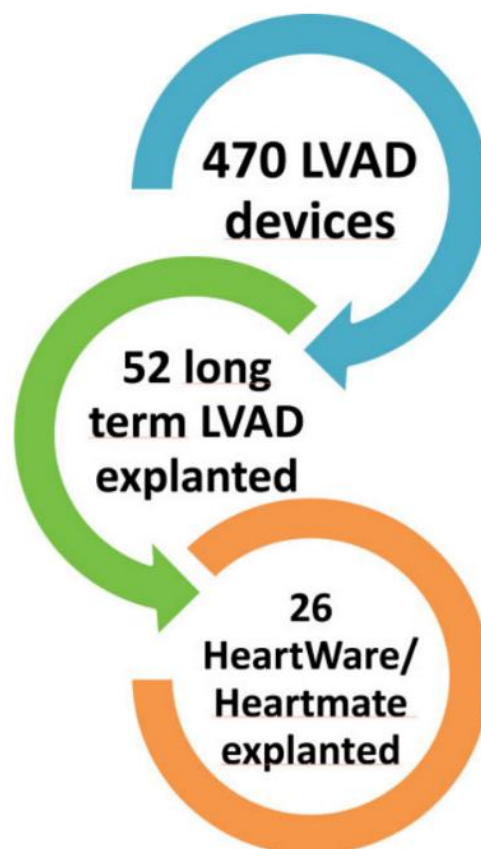


Figure 1: Inclusion criteria. LVAD: left ventricular assist device.



## Ethical statement

Our local Institutional Review Board approved this work for submission and publication and advised that no specific informed consent was required due to the retrospective nature of the study and the use of fully anonymized data, which are part of an ongoing audit.

## Standardized screening protocol

All the patients who undergo an LVAD implantation in our institution are commenced on guideline-directed medical therapy for HF (beta blockers/angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blocker/angiotensin receptor neprilysin inhibitor and aldosterone antagonists), the doses of which are increased to the maximum tolerated. The routine follow-up protocol includes an echocardiogram on a 3-monthly basis, a cardiopulmonary exercise test every 6 months, a right-heart catheterization (RHC) once a year and blood tests with biomarkers such as brain natriuretic peptide (brain natriuretic peptide/NT-pro-brain natriuretic peptide) at each clinic visit. These tests allow us to identify patients who exhibit signs of recovery.

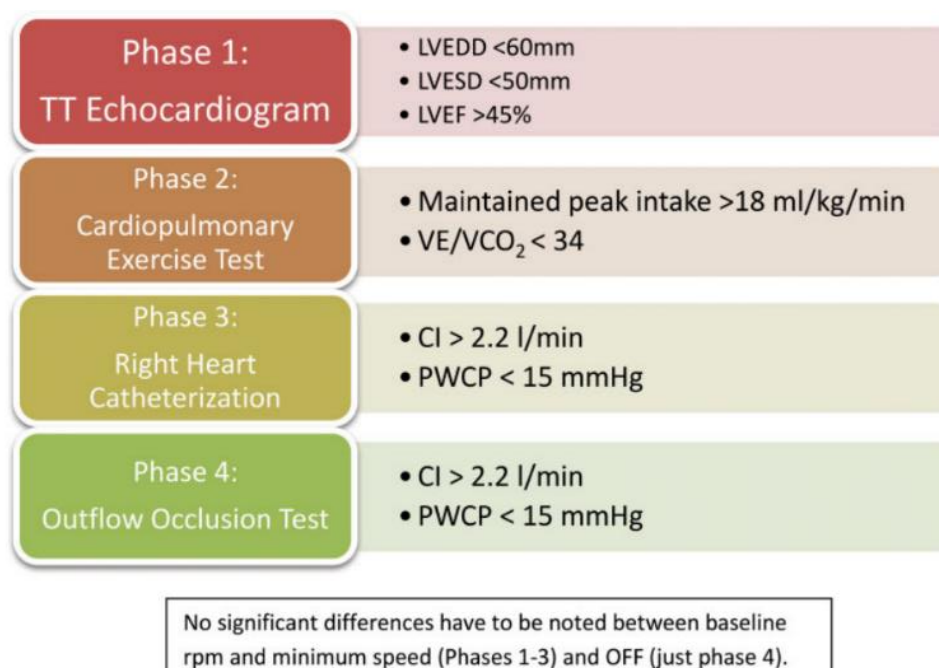
As initial inclusion criteria, we selected those patients who were in New York Heart Association class I, who had an ejection fraction >40%, a cardiac index >2.4 l/min and a peak oxygen intake >50% predicted.

Selected patients subsequently underwent the 4-phase process detailed below (Fig. 2). The INR is determined the same day of the test: if it is <2, we do not proceed; if it is between 2 and 2.5, a bolus of 10,000 units of heparin is given; if it is between 2.5 and 3, a bolus of 5000 units is administered; and if it is >3, there is no need for extra anticoagulation.

1. First, an echocardiogram is performed at 2 different speeds: baseline (9000 rpm and 2700 rpm for HeartMate II and HeartWare, respectively) and at 6000 rpm (HMII) and 1800 rpm (HVAD), each of those separated by a 10-min interval. The following measurements are recorded: the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) in the parasternal view, the left ventricular ejection fraction and the degree of mitral regurgitation subjectively evaluated by an experienced echocardiographer. Following the criteria used in the RESTAGE trial [14], the patient would be considered suitable for LVAD explant if the LVEDD is lower than 60 mm, the LVESD lower than 50 mm and the left ventricular ejection fraction >45% without experiencing a significant change when the speed was decreased. Patients fulfilling these criteria would proceed to phase 2.
2. On a different day, a cardiopulmonary exercise is carried out at the same speeds mentioned above. Those who maintained a peak oxygen intake >18 ml/kg/min and a minute ventilation relative to carbon dioxide production ( $VE/VCO_2$ ) <34 moved on to phase 3.
3. The third stage includes an RHC. All the routine measurements are recorded at baseline speed and at 6000 rpm (HMII)/1800 rpm (HVAD). The test was considered positive if the cardiac index remained >2.2 l/min and the pulmonary wedge pressure did not increase >15 mmHg at the reduced speed.
4. If these 3 steps were considered satisfactory, the patient was scheduled to have the outflow occlusion test described below. This procedure was usually arranged on the day of surgery, meaning that the patient was intubated allowing for simultaneous transoesophageal echocardiography.

## Cath lab occlusion test

RHC parameters are assessed in 3 stages.



**Figure 2:** Scheme of medical and interventional protocol. CI: cardiac index; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure;  $VE/VCO_2$ : minute ventilation relative to carbon dioxide production.



1. With LVAD at full flow, i.e. 2700 rpm (HVAD), or 9000 rpm (HM II)
2. At the lowest LVAD speed, i.e. 1800 rpm (HVAD), 6000 rpm (HM II)
3. With LVAD switched off and the outflow graft occluded for 5 min

Invasive haemodynamics are measured at the level of the right atrium, right ventricle, pulmonary artery, pulmonary capillary wedge pressure and O<sub>2</sub> saturations were obtained at the level of the right atrium and the PA.

A total of 100 units/kg of heparin were given aiming for an Activated Clotting Time (ACT) 250–300 s. The outflow graft was engaged using a multipurpose 6 Fr diagnostic catheter and the J wire was advanced deep to the proximal part of the outflow graft. The multipurpose catheter would then be advanced, and the J wire exchanged for an Amplatz super stiff wire. For stage 3 of the procedure, an Abbott Armada™ 10 mm × 40 mm balloon is advanced retrogradely over the super stiff wire to the mid-segment of the outflow graft and inflated to 2 atm for 5 min. This manoeuvre is essential to avoid acute LV overload and decompensation secondary to regurgitation of blood from the aorta to the LV via the graft.

The criteria used to determine whether the explant could be performed were the same as for the initial RHC: cardiac index >2.2 l/min and pulmonary capillary wedge pressure <15 mmHg.

## Surgical protocol

In recent years, the majority of our patients have undergone LVAD implantation via bilateral thoracotomy on cardiopulmonary bypass (CPB) via femoral cannulation.

The apical coring of myocardial tissue retrieved during implantation is always sent to histology to identify or confirm the underlying pathology.

Pre-explant surgical planning includes computed tomography of the thorax, abdomen and femoral vessels in order to assess the LVAD and outflow graft position as well as the trajectory of the driveline and the suitability of the femoral vessels for cannulation.

Warfarin is discontinued 3 days before surgery and heparin infusion is initiated if the INR falls <2. Intraoperatively, patients are intubated with a dual lumen tube to allow single-lung ventilation. Transoesophageal echocardiography and placement of a Swan Ganz catheter are routine practices.

Patients undergo a redo or neo left anterolateral thoracotomy. This provides good access to both the pump and the driveline.

Once the device is fully exposed, CPB is initiated via femoral cannulation and CO<sub>2</sub> is instilled in the operative field. The outflow graft and the driveline are exposed. A final occlusion test is performed by temporary clamping of the outflow graft. The outflow is clamped and distally secured with a holding suture to prevent retraction. It is then divided and oversewn distally. The driveline is cut and mobilized.

CPB drainage and flow are increased to reduce ejection to the minimum and the holding screw is loosened on the ring. In the majority of cases implanted with an HVAD, intraventricular thrombotic pannus can be found surrounding the insertion site. As we have never been able to remove this material from any of the patients and given that no patient has experienced a Cerebrovascular accident (CVA) to date, we have stopped routinely inspecting the insertion site and now directly insert a

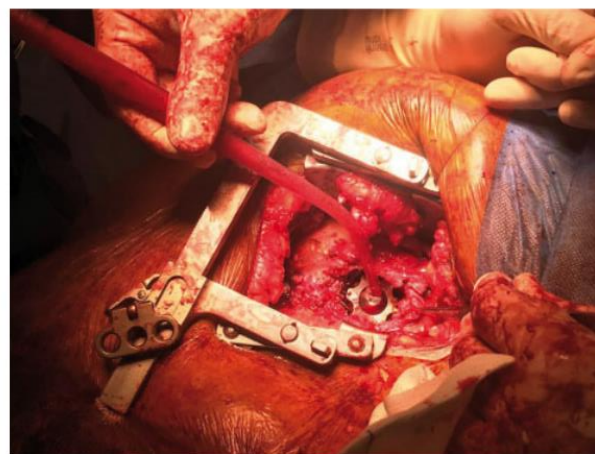


Figure 3: Plug placed in the left ventricle.

custom-made titanium plug. This plug is manufactured by Steffan Fittkau GmbH, a metallurgy and engineering firm in Berlin, Germany, and has been adopted as an off-label procedure and tool for VAD removal (Fig. 3). In patients with HeartMate II device, the apical insertion site is oversewn, as there are no plugs available for this manufacturer.

Anticoagulation is reversed with Protamine sulphate at the end of the case once the patient is stable.

Following the surgery, all patients continue or up-titrate their conventional HF treatment. Patients continue to be followed up in the advanced HF clinic, undergoing routine monitoring.

All patients undergoing LVAD explant are anticoagulated for at least 6 months aiming for an INR target of 2–3 in the absence of contraindications.

## Statistical analysis

All continuous variables were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Data are presented as percentages, mean ± standard deviation or median (interquartile range). Differences in proportions were tested with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, and differences in continuous variables were tested with Student's paired *t*-test or Wilcoxon signed-rank sum test for parametric and nonparametric variables, respectively. The Kaplan-Meier estimate was used to calculate 1- and 5-year survival post-explant.

## RESULTS

### Patients' pre-left ventricular assist device characteristics

Diagnosis at the time of implant is shown in Table 1 with 70% of the patients having idiopathic dilated cardiomyopathy. The mean age of implant was 35.8 years [range (16–58)] and 84% of the patients were male.

Of the patients, 48.1% [13] were on short-term MCS prior to the LVAD implantation. The type of device is described in Table 1. Sixty per cent of patients required intensive care unit admission prior to LVAD implantation. Thirty per cent were intubated and 89% required inotropic support.



**Table 1:** Implant demographics

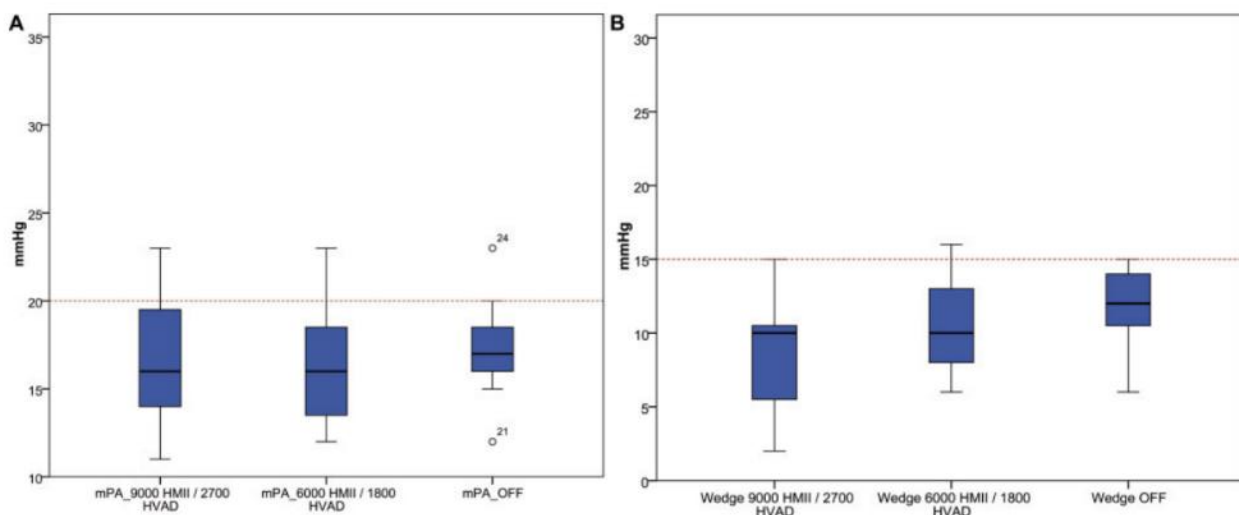
Variables	N = 26 (%)
Age (years), mean $\pm$ SD (range)	35.8 $\pm$ 12.7 (16–58)
Male gender	22 (84)
Diagnosis	18 DCM; 4 myocarditis; 2 ICM; 2 postpartum CM
Duration of chronic heart failure (months), mean $\pm$ SD	5.6 $\pm$ 1.2
MCS pre implant	4 IABP; 4 ECMO; 5 Levitronix
Intensive care unit admission	16 (69)
Orotracheal intubation required	8 (30)
Inotropic support	24 (89)
Type of device	17 (65) HeartMate/9 (34) HeartWare
Surgical approach of implant	23 (88) sternotomy/3 (11.5) bilateral thoracotomy

DCM: dilated cardiomyopathy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; IABP: Intraaortic Balloon Pump; MCS: mechanical circulatory support; SD: standard deviation.

**Table 2:** Variables compared regarding speed of LVAD

Variables	Mean FF-minimum rpm	P-value FF-minimum rpm	Mean FF-OFF	P-value FF-OFF
mPA, mean $\pm$ SD	0.3 $\pm$ 1.2	0.539	-0.6 $\pm$ 3.2	0.904
Wedge, mean $\pm$ SD	-2.1 $\pm$ 2.5	0.139	-3.3 $\pm$ 3.9	0.061
Cardiac output, mean $\pm$ SD	0.02 $\pm$ 0.7	0.928	0.1 $\pm$ 3	0.179
Cardiac index, mean $\pm$ SD	0.03 $\pm$ 0.3	0.859	0.09 $\pm$ 1.4	0.121

FF: full flow of the LVAD; LVAD: left ventricular assist device; Minimum rpm: minimum speed (HMII 6000 rpm, HVAD 1800 rpm); mPA: mean pulmonary pressure; SD: standard deviation.



**Figure 4:** Comparison between mean pulmonary artery pressures and wedge with full flow LVAD, minimum speed and LVAD off and occluded. LVAD: left ventricular assist device.

Eighty-eight per cent of patients underwent implantation of the LVAD via median sternotomy, whereas more recently, the bilateral thoracotomy approach was used. The latter is our preferred approach when there are no contraindications and no other concomitant procedures are necessary.

A total of 257 HeartWare and 80 HMII were implanted. This means 21% of the HMII as 3.5% of the HeartWare devices were explanted. It is important to highlight that since 2011 we solely implant HeartWare devices.

In Table 2, we show the comparisons RHC parameters. No significant changes were seen in haemodynamic parameters after reducing the speed of the LVAD or occluding the outflow graft and stopping the LVAD. This is graphically demonstrated in Fig. 4 where both mPA and pulmonary capillary wedge pressure did not exhibit a significant increase throughout the 3 phases of the occlusion test (full flow, minimum speed and off). No adverse events were noted during the occlusion test in any of the patients.

**Table 3:** Explant surgical approach

Surgical approach explant <sup>a</sup>	N = 26(%)
Median sternotomy	10 (38)
Left anterolateral thoracotomy <sup>b</sup>	9 (34)
Bilateral thoracotomies	4 (15)
Sternotomy and left thoracotomy	3 (11.5)

<sup>a</sup>The only devices removed were HVAD and HeartMate II.

<sup>b</sup>Seven patients had HeartWare and 2 had HeartMate II.

## Explantation

Seventeen HeartMate II patients and 9 HeartWare underwent explantation of the device. The median age at the time of explant was  $37 \pm 12$  years [range (17–58)]. Median duration of support was 317 days [Interquartile (IQ) (212–518)]. When analysing the last 7 cases, the average duration of support was  $713 \pm 472$  days. The longest duration of LVAD support was 1427 days in a 54-year-old patient with dilated cardiomyopathy, whereas the minimum duration of support was 131 days in a 31-year-old male with dilated cardiomyopathy.

LVESD and LVEDD were  $3.54 \pm 0.63$  cm and  $4.89 \pm 0.62$  cm, respectively, on postoperative echocardiography.

As shown in Table 3, the explant approach has evolved with the time. At the beginning of the study, all the explants were performed via a redo sternotomy. The opening left by the ring of the inflow graft was oversewn.

Later on, the explants were approached via bilateral thoracotomy or redo sternotomy and left thoracotomy to explant the inflow and cut and ligate the outflow graft.

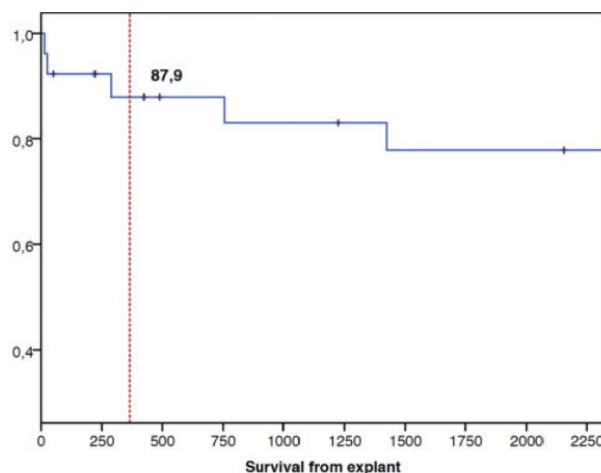
The last 7 cases have been done solely via a left anterolateral thoracotomy.

Left anterolateral thoracotomy was performed in 77% of the HeartWare patients and in 12% of the HeartMate II patients (7 HeartWare and 2 HeartMate II patients).

Of the 26 explanted patients, only 1 patient required extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) postoperatively and unfortunately died 14 days post-explant due to profound coagulopathy and multiorgan failure. The inotropes used in our department are at the discretion of the anaesthetic department, but mostly all patients came out of theatre on small doses of adrenaline and milrinone. The median CPB time was 34 min (interquartile range 14–69).

## Follow-up

During a median follow-up time of 7 years (interquartile range 0.7–10.3), 9 patients died (34.6%). Two patients (7.7%) died in the early postoperative (in-hospital) period due to coagulopathy and multi-organ failure; one of them was placed on ECMO. One post-explant patient died after 3 years, as he was not an HTx candidate due to non-compliant behaviour. Another patient had a decompensation 10 years post-explant. We implanted an Impella 5.0 as bridge to a new LVAD; however, he never managed to recover from multi-organ failure. One patient died 10 years post-explant while on holidays abroad due to a sudden cardiac arrest. Two patients were transplanted 5 and 3 years post-explant,



Time (days)	0	365	1825
N at risk	26	20	15

**Figure 5:** Survival from explant shown in days.

respectively, and died 2 and 7 years later due to acute rejection. One died 12 years post-explant following massive haematemesis. One patient had a new implant 4 years post original explant and died of pump thrombosis. All of the last 7 patients are alive.

One-year Kaplan–Meier estimated survival from explant is 87.9%. Survival at 6 years from explant is 77.8% (Fig. 5).

The follow-up average ejection fraction at 1 year post-explant is  $44.25\% \pm 8.44$ , while LVESD and LVEDD are  $4.54 \pm 0.68$  and  $5.8 \pm 0.46$  cm, respectively.

## DISCUSSION

In the current study, we show good long-term outcomes after LVAD explantation in patients who pass a strict 4-phase weaning protocol. If validated in future studies, this approach could become the gold standard for patients with LVAD who demonstrate improving left ventricular ejection fraction over time due to LV unloading.

HTx is the gold standard treatment for end-stage HF. However, we are facing a continuous shortage of donors and a change in donor profile; this, paralleled by improvements in device therapy, has resulted in a surge in the numbers of LVAD implantation. Consequently, the number of patients with LVADs who recover significant LV function in the long run will increase, making weaning and explantation of LVAD the best therapeutic outcome and the most desirable goal.

Approximately 1–2% of patients with LVAD in the global literature [15] will have sufficient myocardial recovery to allow for explantation. Our explant rates in the current study were higher (~11%), but this was mainly due to the lack of availability of percutaneous or minimally invasive short-term MCS (such as Impella family of devices) up to 4 years ago. Even though patients with a long history of HF can recover some function, as shown by Birks *et al.* [16], patients with shorter history of HF had a higher rate of myocardial recovery. We report an average of 317 days [IQ (212–518)] of support prior to explant. When analysing the last 7 cases, the average duration of support was  $713 \pm 472$  days. Pan *et al.* [17] identified younger age, female sex,



lower body index, non-ischaemic cause and shorter duration of HF before implantation as predictors of myocardial recovery.

As reported in the latest INTERMACS report [18], patients with higher INTERMACS profiles have significantly increased risk for early mortality. Following stabilization with percutaneous MCS, early LVAD implantation, before irreversible damage and remodelling occurs, could result in more patients recovering myocardial function. In such high-risk cases, implantation of an LVAD is the only option, as these patients are either too unwell to wait or not eligible for HTx at that point in time. For those patients who are on long-term support, LVAD explantation can be the only valid option for those who experience associated MCS complications and are not eligible for HTx. If recovery could be instigated and controlled in this cohort of patients, it would, of course, make the long-term difference. As the study spans over a long period of time, all patients before 2010 with the exception of those with myocarditis were treated with Clembuterol as per RESTAGE trial [14]. From 2010 onwards, we have not used Clembuterol in any patient.

Jakovljevic *et al.* [4] report better cardiac and functional capacity in patients with explanted LVAD compared to those with LVADs or even heart transplant patients, with peak oxygen consumption similar to healthy controls. In line with their study, we report good 1- and 5-year survival rates at 88% and 78%, respectively.

Regarding surgical techniques, Baldwin *et al.* [19] describe 4 different methods of device removal or decommissioning. Their survival analysis showed no association between surgical approach and survival. However, ring removal and plication of the coring site have been shown to cause a significant deformation of the LV geometry [20]. Also, it makes reinsertion of a device more difficult, should the need arise.

Kapoor *et al.* [8] describe the surgical approach of a right anterior mini thoracotomy to ligate the outflow graft and remove the driveline leaving the pump *in situ*. Resternotomy has been described as an independent risk factor for cardiac injury. Indeed, while this avoids the surgical risks of a resternotomy, the infection and thrombosis risks of leaving the pump *in situ* may be significant. In this study, patients were only on long-term aspirin as sole antithrombotic therapy.

Decommissioning techniques like ligation of the outflow graft or cutting the driveline might be appropriate for frail patients with high surgical risk [21]; however, this approach presents risks of thromboembolism and infection by leaving the VAD *in situ*. This necessitates lifelong anticoagulation, as well as it might affect the myocardial recovery and should not be the standard approach for patients with device infection.

In our institution, we always aim for a minimally invasive surgical approach via femoral cannulation to initiate the CPB without necessitating cardiac arrest. Using a left anterolateral thoracotomy, we avoid re- or neo-sternotomy, bleeding, infections and right ventricular failure, as we do not access the pericardium. With this approach, we not only avoid the risk of infection by removing the pump but also the risk of thrombosis. The driveline is fully removed and its exit point at the skin level is debrided. The use of the plug ensures that LV geometry is preserved, which might further aid long-term recovery and avoids the risk of thrombosis and strokes. Furthermore, it allows for a faster reimplantation of the LVAD if needed, as the sewing ring remains in place. The plug inserted in the sewing ring is a custom-made piece [22] made of titanium alloy, the diameter of which matches that of the sewing ring. It can be implanted via the left

thoracotomy with a special plug-holder device. This technique ameliorates resternotomy risks, and is associated with less bleeding and lower need for transfusions [11]. The plug is not CE-marked and can only be used as a compassionate device in most countries. All patients need to be anticoagulated for at least 6 months.

## Limitations

In our study, we report the explant protocol and outcomes of a small cohort of patients with previous LVAD implantation. One of the major limitations has to do with the small sample size. Furthermore, the long span of the study makes the sample rather heterogeneous from every perspective (aetiology of HF, type of device implanted and surgical explantation technique); hence, conclusions can only be speculative. Over a period of 10 years, the implant and explant surgical techniques have evolved due to growing experience. It should be highlighted that the medical, interventional and surgical protocol described has been current practice for the last 7 years. Another limitation of the current study is the absence of comparison data between successfully explanted and not-explanted patients, which could have shed more light on the eligibility criteria. Given the strict entry criteria, however, the vast majority of cases put forward for explant assessment do make it to the procedure.

## CONCLUSIONS

In the current paper, we present a detailed 4-stage weaning protocol for LVAD patients who have recovered a degree of LV systolic function. We have shown a good 5-year survival post-explant when this strict weaning protocol is followed by a minimally invasive surgical explant. Given the increasing incidence and prevalence of end-stage HF and the rising number of LVADs, standardized guidelines and protocols for explantation are invaluable, as the number of patients with potential myocardial recovery might increase in the upcoming years.

**Conflict of interest:** none declared.

## Author contributions

**María Monteagudo Vela:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Writing—original draft; Writing—review & editing. **Verónica Rial Bastón:** Data curation; Writing—review & editing. **Vasileios Panoulas:** Data curation; Formal analysis; Writing—review & editing. **Fernando Riesgo Gil:** Data curation; Writing—review & editing. **Andre Simon:** Validation; Writing—review & editing.

## Reviewer information

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery thanks Stefano Mastrobuoni, Davide Pacini, David Spielvogel and the other, anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer-review process of this article.

## REFERENCES



- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646–59.

- [2] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP *et al.* Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-596.
- [3] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361:2241-51.
- [4] Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM *et al.* Left ventricular assist device as a bridge to recovery for patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1924-33.
- [5] Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M *et al.* Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-84.
- [6] Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA *et al.* Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:141-56.
- [7] Wever-Pinzon J, Selzman CH, Stoddard G, Wever-Pinzon O, Catino A, Kfoury AG *et al.* Impact of ischemic heart failure etiology on cardiac recovery during mechanical unloading. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1741-52.
- [8] Kapoor K, Shah P, Bogar LJ, Edwards LG, Panjath GS, Singh R. Long-term safety of minimally invasive left ventricular assist device discontinuation for myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* 2019;108:1398-403.
- [9] Lund LH, Grinnemo KH, Svenarud P, van der Linden J, Eriksson MJ. Myocardial recovery in peri-partum cardiomyopathy after continuous flow left ventricular assist device. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:150.
- [10] Cooper LT, Mather PJ, Alexis JD, Pauly DF, Torre-Amione G, Wittstein IS *et al.* Myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy: prospective comparison with recent onset cardiomyopathy in men and nonperipartum women. *J Card Fail* 2012;18:28-33.
- [11] Ricklefs M, Deodhar C, Chatterjee A, Feldmann C, Hanke JS, Heimeshoff J *et al.* A new tool for an explantation strategy of HeartMate 3 left ventricular assist device. *J Thorac Dis* 2018;10:S1825-8.
- [12] Akil A, Fischer D, Holthaus AJ, Martens S, Scherer M, Sindermann JR. Left ventricular assist devices as bridge to cardiac recovery in nonischemic heart failure: keeping weaning from the device in mind. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;64:483-6.
- [13] Selzman CH, Madden JL, Healy AH, McKellar SH, Koliopoulou A, Stehlik J *et al.* Bridge to removal: a paradigm shift for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg* 2015;99:360-7.
- [14] Birks EJ, Rame E, Patel SR. Remission from stage D heart failure (RESTAGE-HF): interim results and insights from a prospective multicenter non-randomized study of myocardial recovery using LVADs. *Circulation* 2016;134:A19838.
- [15] Antonides CFJ, Schoenrath F, de By T, Muslem R, Veen K, Yalcin YC *et al.* Outcomes of patients after successful left ventricular assist device explantation: a EUROMACS study. *ESC Heart Fail* 2020;7:1085-94.
- [16] Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT *et al.* Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study. *Circulation* 2011;123:381-90.
- [17] Pan S, Aksut B, Wever-Pinzon OE, Rao SD, Levin AP, Garan AR *et al.* Incidence and predictors of myocardial recovery on long-term left ventricular assist device support: results from the United Network for Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1624-9.
- [18] Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL *et al.* Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080-6.
- [19] Baldwin AC, Sandoval E, Letsou GV, Mallidi HR, Cohn WE, Frazier OH. Surgical approach to continuous-flow left ventricular assist device explantation: a comparison of outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:192-8.
- [20] Lara DA, Jeewa A, Elias BA, McCullum EO, Denfield SW, Dreyer WJ *et al.* Titanium plug closure after HeartWare ventricular assist device explantation in a 15-year-old girl: first U.S. experience. *Tex Heart Inst J* 2017;44:66-9.
- [21] Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Farber G, Hannan MM *et al.* EACTS expert consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:230-70.
- [22] Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Riesgo-Gil F, Simon A. Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum-sparing technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:193-5.



Cite this article as: Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Riesgo-Gil F, Simon A. Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum-sparing technique. Eur J Cardiothorac Surg 2019; doi:10.1093/ejcts/ezz352.

## Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum-sparing technique

Maria Monteagudo-Vela <sup>a,\*</sup>, Vasileios Panoulas <sup>b</sup>, Fernando Riesgo-Gil<sup>a</sup> and Andre Simon<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Harefield, UK

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Harefield, UK

\* Corresponding author. Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, Harefield UB9 6JH, UK. Tel: +44-1895-823737; e-mail: m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk (M. Monteagudo-Vela).

Received 7 August 2019; received in revised form 25 November 2019; accepted 29 November 2019

### Abstract

The use of long-term mechanical assist devices for isolated right ventricular failure is rare. Herein, we describe our protocol for successful recovery of the right ventricle and subsequent explantation of a right ventricular assist device using a sternum-sparing technique and insertion of a titanium plug to occlude the coring defect of the inflow cannula.

**Keywords:** Right ventricular assist device • Explant • Sternum-sparing technique

### INTRODUCTION

Right ventricular (RV) failure is associated with high morbidity and mortality. Short-term assist devices are available; however, no long-term device has been designed for RV support to date [1].

The successful use of the HeartWare<sup>®</sup> Ventricular Assist Device (HVAD) as a right ventricular assist device (RVAD) has been reported anecdotally and mostly after acute RV infarction [2].

Herein, we describe a case of RVAD explantation following RV failure and subsequent recovery.

Based on the protocol used to assess the recovery after LVAD, we used serial echocardiographic assessments and right heart catheterization parameters at different RVAD speeds and temporarily decommissioned the RVAD by switching it off and occluding its outflow graft. Subsequently, the device was explanted using an off-pump minimally invasive technique.

After a bibliographic search in Entrez, PubMed, MEDLINE, Scopus and Google Scholar using the MeSH terms 'RVAD' AND 'explant', we identified 57 articles but none of which referred to HVAD-RVAD explantation.

### CASE REPORT

A 16-year-old morbidly obese patient (body mass index 37.6) presented to his local hospital with shortness of breath and tachycardia. Comorbidities included Factor V Leiden mutation and antiphospholipid syndrome.

His health rapidly declined and he required extracorporeal life support. A computed tomography (CT) showed a massive

pulmonary artery embolism. Treatment included thrombolysis, surgical pulmonary embolectomy and postoperative extracorporeal life support due to ongoing RV failure. As there was no visible improvement in RV function, the patient underwent implantation of a permanent RVAD via median sternotomy on cardiopulmonary bypass. The inflow cannula was connected to the right atrium and the outflow cannula to the main pulmonary artery.

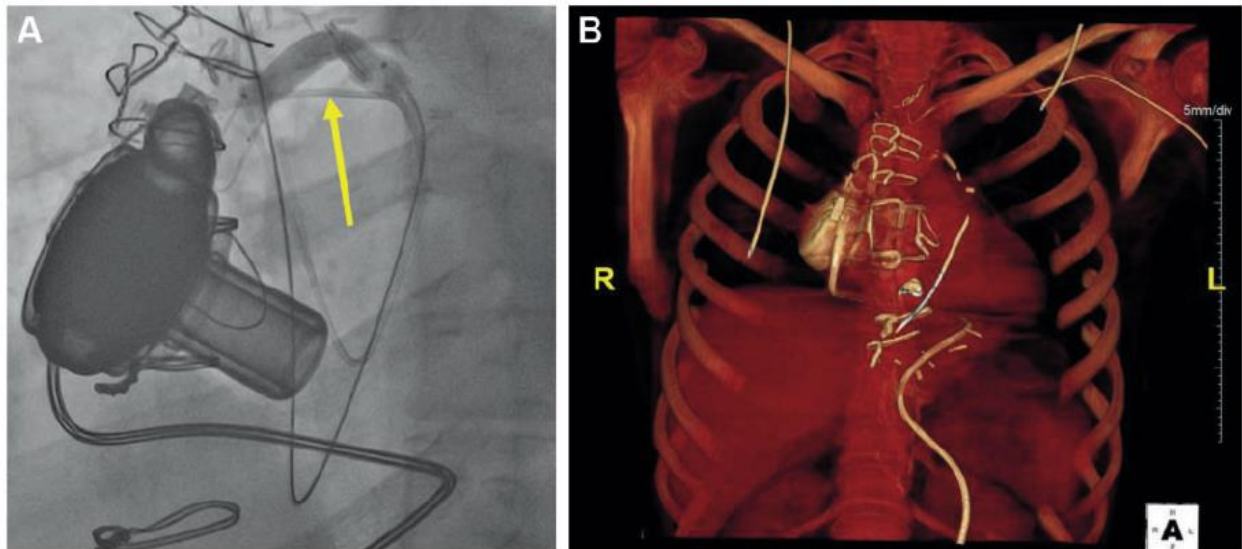
His postoperative course was complicated by vascular complications. During the index operation, there were difficulties with groin cannulation causing extensive vascular injury to the left common femoral, necessitating a cross-over femoral-femoral graft.

Once transferred to our centre, we addressed a deep wound infection of the groin caused by a mixed growth of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter aerogenes*. Due to this infection, the vascular graft disintegrated, causing catastrophic blood loss and necessitating emergency surgery. Perfusion to the limb was restored using a homolateral-ilio-femoral-bypass operation.

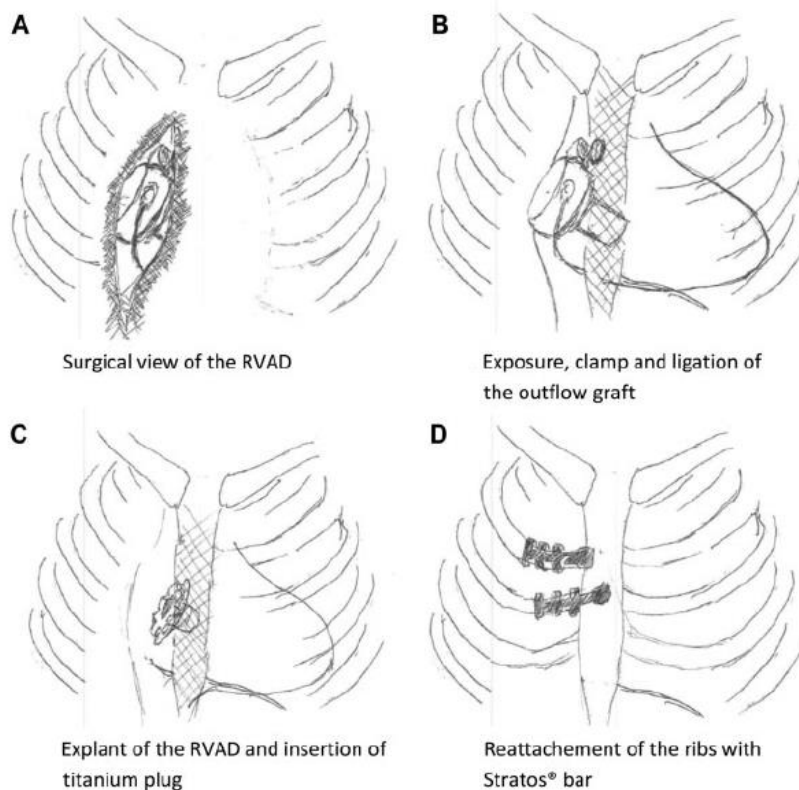
In addition, the patient developed grade 4 pressure ulcers and necrotizing wound infections in both groins. These were treated with extensive surgical debridements and negative pressure wound therapy until cultures were consistently negative and the wounds healed.

He required a tracheostomy to facilitate respiratory weaning and early mobilization and rehabilitation. He exhibited extreme critically ill patient polyneuropathy with severe global weakness affecting the trunk and all limbs. Following a year of intensive rehabilitation, he was still walking with the aid of elbow crutches.

One year after implantation of the RVAD and once the patient could mobilize, was self-ventilating and all infections were



**Figure 1:** (A) Arrow shows inflated balloon occluding the outflow graft. (B) Three-dimensional computed tomography reconstruction demonstrating the location of the device.



**Figure 2:** Schematic drawings of the surgical procedure. (A) Surgical view of the RVAD. (B) Exposure, clamp and ligation of the outflow graft. (C) Explant of the RVAD and insertion of titanium plug. (D) Reattachment of the ribs with Stratos® bar. RVAD: right ventricular assist device.

healed, we assessed for RV function recovery and explored the possibility of RVAD explantation.

He underwent 4 echocardiograms in 4 months. The latest echocardiogram showed tricuspid annular plane systolic excursion of 8 mm, tricuspid annulus dimension of 3.36 cm, RV internal diameter index of 4.33 cm and RV area of 22.6 cm<sup>2</sup>.

When the RVAD speed to 1800rpm was reduced, the right heart catheterization parameters did not differ from their baseline figures at 2400 rpm.

Eventually, in the catheterization laboratory, the RVAD was switched off for 5 min during which the outflow graft was occluded using a 10 mm × 40 mm peripheral Armada balloon (Fig. 1). Following the temporary RVAD decommissioning, the mean pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, central venous pressure alongside cardiac output and cardiac index were measured and compared with the baseline figures. No pharmacological support was required. The right heart catheterization parameters (pulmonary artery pressure



26 mmHg, pulmonary capillary wedge pressure 12 mmHg, central venous pressure 11 mmHg, cardiac output 7.15 and cardiac index 3.46) did not show significant changes when compared with the baseline figures with RVAD running at 2400 rpm.

The patient was subsequently taken to the theatre for an off-pump RVAD explant.

After reviewing CT images (Fig. 1), the skin was reopened over the previous sternotomy scar. Transection of the third and fourth rib at the height of the sternum was performed.

The RVAD was identified and the outflow graft was dissected. RVAD was stopped and the outflow graft was ligated. The inflow cannula was removed and a custom made titanium plug previously described for explantation of LVADs [3] that matches the dimensions of the ring of the RVAD was inserted. The ribs were reattached using the STRATOS<sup>TM</sup> pieces (Fig. 2).

The patient was extubated the next day and discharged home a month later. The tricuspid annular plane systolic excursion post-explantation was 12 mm and the RV area post-explantation was 17.2 cm<sup>2</sup> showing moderately impaired RV.

To date, it has been 5 months since his surgery. The patient is rehabilitating well and mobilizing independently in the New York Heart Association class I and is back to high school. His medical regime included bisoprolol, furosemide, sildenafil, aspirin and warfarin.

## COMMENTS

Permanent RVADs are not available; however, HVAD used as RVAD has been shown to work appropriately in the pulmonary circulation without requiring modifications [2].

For those patients who recover some degree of ventricular function, device explantation should be considered.

Although this is the first reported case of a successful RVAD-HVAD explant, there are several case reports on the explantation

of short-term RVADs. Haj-Yahia *et al.* [4] presented a minimally-invasive explantation technique via a right anterior thoracotomy for Thoratec RVADs, while Schaefer *et al.* [5] reported a technique to explant CentriMag/Levitronix based on the implantation approach consisting of femoral venous cannulation and a tunnelled graft in the pulmonary artery that can be cut and pushed back in the chest cavity for explantation.

## CONCLUSION

In conclusion, RVAD explantation can be performed off-pump by avoiding redo sternotomy. An 'occlusion-test' with temporary decommissioning of RVAD can help determine the ability of the RV to cope and should be performed as a final preoperative assessment.

**Conflict of interest:** none declared.

## REFERENCES

- [1] John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ *et al.* Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:932-9.
- [2] Deuse T, Schirmer J, Kubik M, Reichenspurner H. Isolated permanent right ventricular assistance using the HVAD continuous-flow pump. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1434-6.
- [3] Shudo Y, Choi CW, Woo YJ, Ha RV. A modified explant technique of HeartWare ventricular assist device for bridge to recovery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:1223-4.
- [4] Haj-Yahia S, Birks E, Hardy J, Yacoub M, Khaghani A. Minimally invasive technique for explantation of right ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1547-8.
- [5] Schaefer A, Bernhardt A, Silaschi M, Barten MJ, Wagner FM, Reichenspurner H *et al.* Experience with temporary RVAD support in patients receiving the HVAD left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:S233.

## **Resultados y discusión sobre los artículos referidos al explante de dispositivos de asistencia mecánica ventricular.**

En los artículos ***A detailed explantation assessment protocol for patients with left ventricular assist devices with myocardial recovery.*** ICTVS 2020.1-8. DOI: [10.1093/icvts/ivaa259](https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa259) and, ***Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum sparing technique.*** Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Dec 22. pii: ezz352 DOI: [10.1093/ejcts/ezz352](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz352) describimos un protocolo de destete estandarizado (ecocardiográfico e invasivo) y una técnica de explante mínimamente invasiva para todos los pacientes que se sometieron a explantación de dispositivos de asistencia mecánica ventricular izquierda o derecha en nuestra institución entre 2009 y 2020.

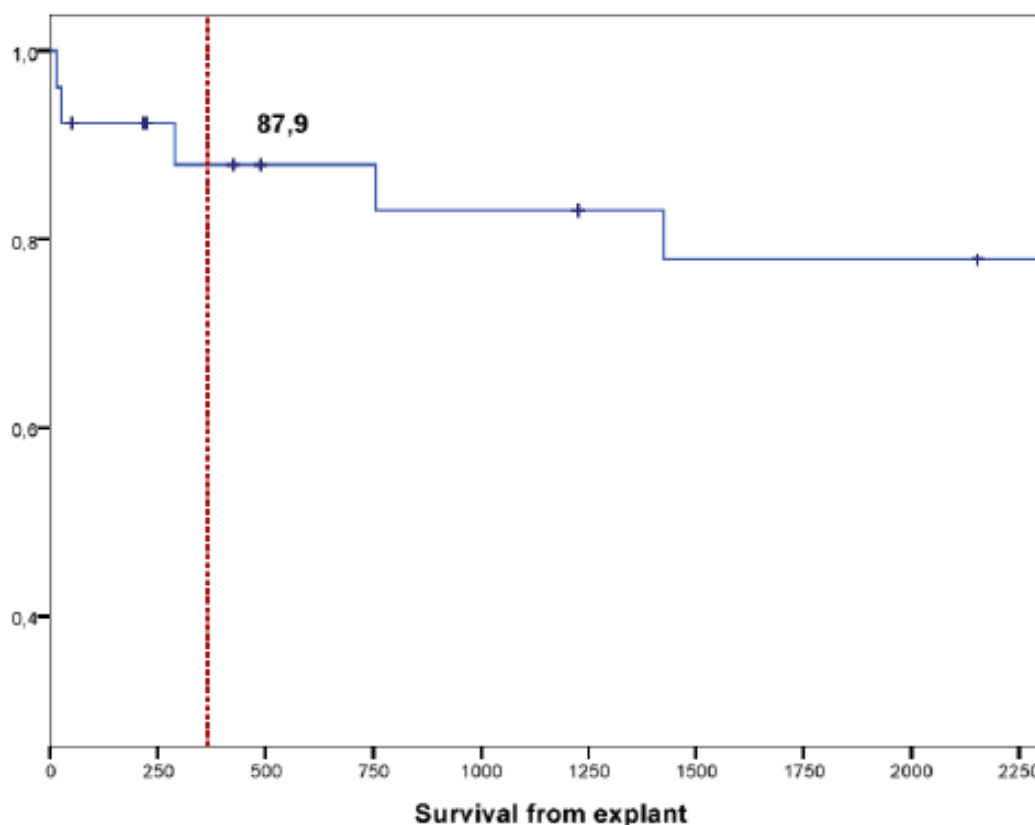
El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección de la insuficiencia cardíaca en fase terminal. Sin embargo, nos enfrentamos a un período de escasez de donantes que ha llevado a un aumento en el número de implantes de DAVLD. Como resultado, veremos un aumento del número de pacientes con DAVI con posibilidades de recuperar parte de la función cardíaca del VI a largo plazo, lo que hace posible el destete y posterior explantación del DAVI. Esto supondría el mejor resultado terapéutico y el objetivo más deseable para este grupo de pacientes.

En nuestra institución, de un total de 470 DAVI implantadas entre Enero 2009 y Febrero 2020, 26 pacientes (17 Heartmate™, 9 Heartware™) se sometieron al explante del DAVI después de una mediana de 317 días de soporte [IQ (212-518)], (rango, 131-1437 días). La edad media al explante fue de 35,8 ± 12,7 años y el 85% eran hombres. La miocardiopatía dilatada era el diagnóstico subyacente en el 70,4% de los casos. Trece (48%) pacientes necesitaron soporte mecánico circulatorio de corta duración antes de la implantación de la LVAD y el 60% requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La evaluación de destete consta de 3 fases. La última fase se realiza en el laboratorio de hemodinámica mediante una prueba de reducción de las revoluciones por minuto (rpm) y finalmente con la oclusión con balón del *outflow*. Durante esta fase, se miden distintos parámetros hemodinámicos como la presión pulmonar media y la presión de enclavamiento. Éstas no deben aumentar más de 5 mmHg en ninguna de las fases (2500 rpm, 1800 rpm, LVAD apagado y oclusión con balón del *outflow*).

La fracción de eyección promedio al seguimiento a los 6 meses después del explante fue de  $44,3\% \pm 8,4$ .

Al año, la curva de supervivencia de Kaplan Meier estimó que la supervivencia del explante fue del 87,9 %, mientras que a los 5 años del 75%.



<b>Time (days)</b>	0	365	1825
<b>N at risk</b>	26	20	15

**Figura 28:** Curva de supervivencia (días) de Kaplan-Meier para todos los pacientes a los que se le explantó una LVAD.

Hemos demostrado una buena supervivencia a los 5 años después del explante cuando se sigue el protocolo de destete y se realiza un explante quirúrgico mínimamente invasivo.

### **8.3.3 Uso combinado de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria.**

1. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Fernandez-Garda R, García Sáez D, Simon AR. ***Combined use of left ventricular assist device, extra corporeal life support and Impella RP.*** Cardiovascular Revascularization Medicine Sept 2019. DOI:10.1016/j.carrev.2019.09.007
2. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, García Sáez D, Simon AR., ***How to save a life? The multidevice patient.*** Eur Heart J. 2019 Feb 21;40(8):677. doi: 10.1093/eurheartj/ehy602.



Contents lists available at ScienceDirect

## Cardiovascular Revascularization Medicine



# Combined Use of Left Ventricular Assist Device, Extra Corporeal Life Support and Impella RP

María Monteagudo-Vela<sup>a,\*</sup>, Vasileios Panoulas<sup>b</sup>, Rita Fernandez-Garda<sup>c</sup>, Diana Garcia-Saez<sup>a</sup>, Andre Simon<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Harefield, Middlesex, UK

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Harefield, Middlesex, UK

<sup>c</sup> Department of Intensive Care, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Harefield, Middlesex, UK

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 12 June 2019

Received in revised form 4 August 2019

Accepted 5 September 2019

#### Keywords:

Right ventricular failure

Impella RP

Combined used of mechanical assist devices

### 1. Introduction

Mechanical circulatory support is routine practice in end stage heart failure. Patient outcomes have improved due to the wide spectrum of available devices [1]. Right ventricular failure (RVF) can occur in multiple scenarios but it remains a challenging complication that increases morbidity and mortality. Patients undergoing heart transplantation and left ventricular assist device (LVAD) implantation are at risk of developing RVF. RVF after LVAD implantation has been reported in up to 25% of cases and associates with increased mortality and morbidity [2]. The Impella RP (Abiomed Inc., Danvers, MA) is a percutaneous microaxial pump that has gained application for the treatment of RVF in patients post LVAD, cardiomyopathy or acute right ventricular MI [3,4]. Herein we describe a complex case of post LVAD RVF where Impella RP played a crucial role as a bridge to recovery.

### 2. Case report

A fully functional, independent 38-year-old male with bilateral ptosis and widespread muscular atrophy, with known dilated cardiomyopathy of unknown etiology despite multiple investigations and biopsies, was transferred to our centre for heart transplant assessment following admission elsewhere with cardiogenic shock and refractory pulmonary edema.

An echocardiogram showed severe left ventricular (LV) dilatation with left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 10% and severe right ventricular dysfunction. The patient remained in INTERMACS 3 on milrinone and diuretics. A right heart catheter showed a cardiac index (CI) 1.98 L/min/m<sup>2</sup>, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) 46 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) 7.23 Wood Units (WU). The patient further deteriorated with hypoxia, pulmonary congestion and rising lactate. Decision was made to insert a peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (pVA-ECMO). The ECMO was placed under local anaesthetic while patient was awake. Despite the poor LV function, he remained stable for the next 12 h and was electively intubated.

The presence of pulmonary hypertension (PHT) rendered him unsuitable for urgent heart transplantation, and the decision was made to proceed to durable LVAD implantation as bridge to candidacy. In his case, the presence of PHT and echocardiographic makers of right ventricular dysfunction (tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) 8 mm, fractional area change (FAC) 20%) were suggestive of increased risk for post-op RVF, hence pVA-ECMO was maintained at the time of LVAD implantation to allow for biventricular support. He came out of theatre with ECMO flows of 3.5 L/min and LVAD flows of 0.5 L/min (2400 rpm).

Over the next 48 h, with the patient on several pulmonary vasodilators (iloprost, nitric oxide, milrinone, sildenafil), flows shifted from the ECMO to the LVAD and oxygenation improved. Once good flows were achieved on the LVAD (4.7 L/min, 2500 rpm), the ECMO flow dropped to 1 L/min. After unsuccessful attempts of ECMO wean due to severe RV failure and at risk of complications due to the ECMO with proven no need of oxygenation, we decided to implant an Impella RP electively to allow ECMO removal and facilitate RV recovery.

The patient was transferred to the catheterization laboratory for the insertion of a percutaneous Impella RP via the right common femoral vein. This was slightly challenging due to the presence of the 25F multi-stage cannula in the IVC/low right atrium. However, after pulling the multi-stage cannula back into the inferior vena cava (IVC), the Impella RP was easily advanced into the pulmonary artery (PA). At that point, the patient was supported simultaneously by ECMO, LVAD and Impella RP (Fig. 1). He was then transferred to theatre for a successful ECMO removal.

The Impella RP flows were weaned and the device removed successfully 9 days after its insertion. The RV remained non-dilated and TAPSE

\* Corresponding author at: Harefield Hospital, Hill End Road, UB96JH, Harefield, UK.  
E-mail address: m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk (M. Monteagudo-Vela).



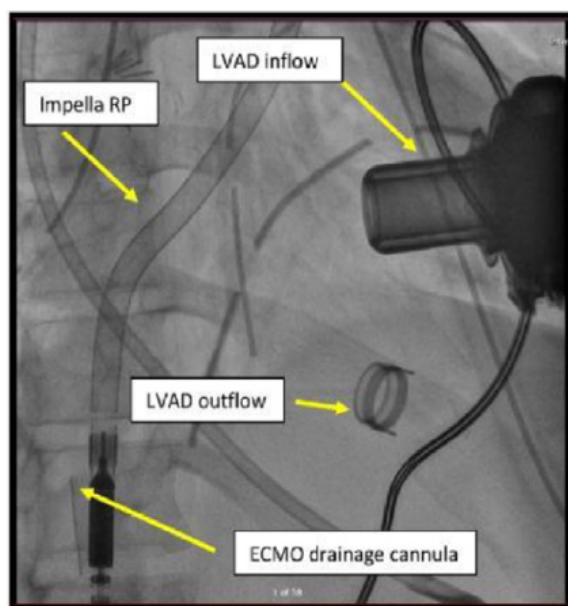


Fig. 1. Fluoroscopy capture: LVAD, VA-ECMO and Impella RP.

was 15 mm. Key to Impella RP weaning was treating the patient with pulmonary vasodilators and the presence of a fully functional LVAD, which in combination drove down the PVR by reducing the PCWP.

Patient did require tracheostomy due to slow respiratory wean with superimposed intensive care unit (ICU) neuropathy. His ICU stay was also complicated by recurrent episodes of sustained ventricular tachycardia requiring cardioversion. Eventually these settled on amiodarone and mexiletine and the patient was discharge home 2 months after admission. 12 months later he is doing well with regular clinic follow-ups.

### 3. Discussion

Right ventricular failure remains a challenge especially in patients undergoing LVAD implantation. RVF has been pointed out as a mortality predictor and its treatment to date has been limited to the implantation of an RVAD [5]. As mentioned above, over 20% of patients undergoing isolated LVAD implantation experience acute RVF [2]. The pathophysiology is complex, and includes the rather sudden increase of preload to the functionally impaired RV following activation of the LVAD. The leftward shift of the septum from the RV dilatation and the LV unloading has a detrimental effect on RV contraction [6,7]. Furthermore the anchoring of the LVAD to the LV apex may as well play a role in distorting the twist mechanics of the RV, and contributing further to RVF. In patients with chronically raised PVR, such as ours, LV unloading with the LVAD does not necessarily reduce immediately the pulmonary arterial pressure (PAP) following the acute decline of PCWP. Therefore a chronically dysfunctional RV coupled to elevated afterload and increased preload following LVAD initiation can lead to acute RVF.

Treatment of acute RVF post LVAD can be challenging and includes a combination of medical therapy and mechanical assist devices [8]. The mainstay of medical therapy includes preload/volume optimization, pulmonary vasoactive therapies and inotropic support. Partially selective pulmonary vasodilators allow for a decrease PVR in an effort to improve RV stroke volume. Available agents, which help reducing the RV afterload, include inhaled and parenteral epoprostenol and nitric oxide [9].

If the cardiac output (CO) and blood pressure are inadequate, inotropes should be considered to increase forward flow and possibly renal perfusion, recognizing the potential for inducing ischemia and arrhythmia. Milrinone has combined inotropic and vasodilator properties

[10] and has been shown to have more potent pulmonary and systemic vasodilatory properties [11] than dobutamine, causing less tachycardia.

MCS is reserved for patient's refractory to optimal medical management of acute RVF [12]. Options include:

#### 1) Percutaneous

- Impella RP (Abiomed Inc., Danvers, MA),
  - PROTEK Duo cannula connected to an extracorporeal centrifugal blood pump, e.g. TandemHeart (TandemLife, Inc., Pittsburgh, PA) or CentriMag pump (St. Jude, Minneapolis, MN),
  - ECMO
- #### 2) Surgical
- RVAD (HeartWare (Medtronic, Framingham, MA), Jarvik-2000 (New York, NY))
  - Extracorporeal magnetically levitated radial pump (Levitronix LLC, Waltham, MA, USA)

In the acute setting percutaneous options appear more attractive as they are minimally invasive and allow for optimisation of medical therapy. Management of multidevice patients can be challenging and invasive monitoring with PA and central venous line catheters alongside frequent echocardiographic assessment is mandatory. Hemodynamic makers of particular importance [12] in patients with RVF include: cardiac filling pressures (right atrial pressure – RAP / PCWP), PA pulsatility index [PAPi, (PA systolic – PA diastolic pressure) / RAP], PVR and transpulmonary gradient (mean PA pressure – PCWP) are of particular significance in patients with RVF.

The RECOVER RIGHT study [3] and the pooled analysis of Recover Right Study, Continuous Access protocol and Post-Approval Study [4] by Anderson et al. demonstrated the usefulness and feasibility of Impella RP in patients with RVF following LVAD implantation. Mechanical support with Impella RP led to a rapid haemodynamic improvement and survival to discharge or 30 days of ~70%. However, these studies lacked a comparison group (medical treatment alone) making it arduous to extrapolate conclusions. The Food and Drug Administration (FDA) has recently released a letter to Health care providers [13] alerting of the increased rate of mortality in patients receiving Impella RP. This was in relation with the Post-Approval Study (PAS) and the lower survival these patients showed (28.6%) in comparison with the survival in the premarket clinical studies (73.3%). When further analyzing these results [14], however, the issue seemed to be lack of adherence to labelling for Impella RP use, i.e. inappropriate patient selection in the PAS study. In PAS subgroup analysis of those patients that would have qualified for the premarket studies, the survival rate was 64.3%, resembling that of premarket studies. The PAS subgroup that would have not qualified for the premarket studies included patients likely to be in cardiogenic shock for more than 48 h, those who had a cardiac arrest, or suffered from a pre-Impella neurological event. The lack of appropriate patient selection has been also acknowledged by a more recent FDA update letter [15].

In our case, the combined use of LVAD, VA-ECMO, and Impella RP was effective in managing the biventricular failure in a patient post-LVAD implantation. Impella RP proved useful in facilitating ECMO wean, thus reducing the risks of bleeding and vascular complications that accompany longer term ECMO use. The major challenges in the treatment of these extremely complex patients include the timing and the type of device required to facilitate de-escalation of treatment and pave the road to recovery [16].

### References

- [1] Shaeefi S, O'Gara B, Kociol RD, et al. Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001462.
- [2] Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1080–6.

- [3] Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1549–60.
- [4] Anderson M, Morris DL, Tang D, et al. Outcomes of patients with right ventricular failure requiring short-term hemodynamic support with the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:1448–58.
- [5] Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114:1883–91.
- [6] Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new “twist” on right heart failure with left ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:701–7.
- [7] Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World J Surg*. 1985;9:89–102.
- [8] Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e578–622.
- [9] Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:793–8.
- [10] Movsesian M, Stehlik J, Vandeput F, Bristow MR. Phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14:255–63.
- [11] Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, Fifer MA, Braunwald E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation*. 1986;73:III175–83.
- [12] Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation*. 2017;136:314–26.
- [13] FDA letter February 2019 . <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care>.
- [14] Impella RP® Heart Pump Bulletin . <http://abiomed-private.s3.amazonaws.com/assets/media/15520749419908795bb589c99b1c72a7a798fce7ee.pdf>.
- [15] FDA letter May 2019 . [https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care?utm\\_campaign=UPDATE%3A+Increased+Rate+of+Mortality+in+Patients+Receiving+Abiomed+Impella+RP+System&utm\\_medium=email&utm\\_source=Eloqua](https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-increased-rate-mortality-patients-receiving-abiomed-impella-rp-system-letter-health-care?utm_campaign=UPDATE%3A+Increased+Rate+of+Mortality+in+Patients+Receiving+Abiomed+Impella+RP+System&utm_medium=email&utm_source=Eloqua).
- [16] Monteagudo Vela M, Garcia Saez D, Panoulas V, Simon A. How to save a life: the multidevice patient. *Eur Heart J*. 2019;40:677.



## CARDIOVASCULAR FLASHLIGHT

doi:10.1093/eurheartj/ehy602

Online publish-ahead-of-print 1 October 2018

### How to save a life: the multidevice patient

María Monteagudo Vela<sup>1\*</sup>, Diana García Saez<sup>1</sup>, Vasileios Panoulas<sup>2</sup>, and Andre Simon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiothoracic Transplantation and Mechanical Circulatory Support, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, UB96JH Harefield, Middlesex, UK; and <sup>2</sup>Department of Cardiology, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Hill End Road, UB96JH Harefield, Middlesex, UK

\* Corresponding author. Tel: 01895 823737, Email: m.monteagudo-vela@rbht.nhs.uk

Mechanical circulatory support has now become routine practice in heart failure surgical units. The broad spectrum of devices available when utilized in an appropriate and timely fashion, can truly make a difference in patient outcomes.

We describe the combined use of a left ventricular assist device (LVAD), a peripheral veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) and an Impella RP in a 50-year-old patient with known end-stage dilated cardiomyopathy. After elective implantation of a long-term LVAD, he was successfully weaned off cardiopulmonary bypass and was transferred to the intensive care unit. Twelve hours after surgery, the patient deteriorated despite optimal inotropic support and was therefore started on peripheral VA-ECMO. Despite this, the flows remained low, with rising lactate and high inotropic support, therefore the decision was made to insert an Impella RP percutaneously to tackle the failing RV. Following Impella RP implantation, the patient improved and was successfully weaned off ECMO after 48 h whereas the Impella was removed 5 days post-insertion. During his prolonged stay, he underwent massive blood product transfusions, tracheostomy for respiratory weaning, and renal replacement therapy. He made a complete recovery and was discharged home after 91 days.

The combined use of LVAD, ECMO, and Impella RP was effective in managing the biventricular failure in a patient post-LVAD implantation. The timing and the type of device used remain major challenges. TOE, transoesophageal echocardiography.



## **Resultados y discusión sobre los artículos referidos al uso combinado de dispositivos de asistencia ventricular.**

En los artículos ***Combined use of left ventricular assist device, extra corporeal life support and Impella RP.*** Cardiovascular Revascularization Medicine Sept 2019, DOI: [10.1016/j.carrev.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.09.007) and ***How to save a life? The multidevice patient.*** Eur Heart J. 2019 Feb 21;40(8):677, DOI: [10.1093/eurheartj/ehy602](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy602) describimos el uso combinado de DAVI, VA-ECMO e Impella RP en dos pacientes diferentes.

El uso combinado de distintos dispositivos de asistencia mecánica circulatoria es un desafío no solo desde el punto de vista fisiológico, pero también en lo que se refiere al manejo de los dispositivos, los flujos y los protocolos de anticoagulación.

En estos dos casos presentados anteriormente, el uso combinado de una asistencia izquierda de larga duración, un ECMO veno-arterial y un Impella derecho fue efectivo en el manejo del fracaso biventricular en el postoperatorio inmediato tras la implantación de la asistencia izquierda.

El Impella derecho ha demostrado su eficacia facilitando el destete y explantación del ECMO cuando no había necesidad de soporte respiratorio sino solo fracaso ventricular derecho. El uso del Impella derecho disminuye las complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas, así como vasculares derivadas del ECMO.

El mayor desafío en el tratamiento de casos complejos radica en el momento de implantación y dispositivo óptimo para facilitar el destete y así conseguir la recuperación.

## **9. Conclusiones.**

### **9.1. Syncardia® TAH:**

6. En nuestra serie, la supervivencia con el Corazón Artificial Total a medio-largo plazo es limitada, por lo que actualmente no podemos recomendarlo como terapia de destino.
7. El Corazón Artificial Total si ha demostrado su utilidad en pacientes desahuciados por insuficiencia cardíaca biventricular, rescatándolos para posible trasplante cardíaco.
8. El control de la terapia anticoagulante en el Corazón Artificial Total tomando como base el factor anti Xa es más fiable y da lugar a menos alteraciones de la coagulación con repercusión clínica.
9. Tanto la función renal como hepática mejoran al mes y a los dos meses postimplante.
10. La optimización de pacientes con el dispositivo CardioMEMS abre una nueva línea de investigación para clarificar qué pacientes precisan inicialmente asistencia ventricular izquierda aislada o biventricular tipo Corazón Artificial Total.

### **9.2 Familia de dispositivos Impella:**

4. La introducción del dispositivo Impella en nuestro centro ha supuesto un cambio positivo en el manejo de los pacientes con shock cardiogénico post infarto agudo de miocardio o miocarditis aguda y en el manejo de pacientes con deterioro agudo de su insuficiencia cardiaca crónica. La mejoría es más pronunciada si su empleo se instaura en las etapas iniciales del shock.
5. El dispositivo Impella ha demostrado su utilidad como mecanismo de optimización de pacientes de cara a la siguiente terapia, con mejora significativa de la perfusión tisular y la función de órganos diana.
6. El empleo de dispositivo Impella derecho ha resultado de gran utilidad como soporte temporal mínimamente invasivo del ventrículo derecho después de la implantación de un Dispositivo de Asistencia Ventricular Izquierda de Larga Duración, aumentando su supervivencia.

### **9.3. Conclusiones explante de dispositivos:**

3. El haber conseguido protocolizar el explante de Dispositivos de Asistencia Ventricular Izquierda nos ha permitido identificar aquellos pacientes con posibilidades de éxito en este procedimiento, conseguir una buena supervivencia a largo plazo, y en última instancia retirar a pacientes de lista de espera de trasplante por recuperación de la función cardíaca.
4. En la retirada de Dispositivos de Asistencia Izquierda, el abordaje mínimamente invasivo evita la esternotomía y permite un explante completo de la bomba con menor riesgo de sangrado y fracaso ventricular.

### **9.4. Uso combinado de dispositivos de asistencia ventricular:**

4. Sólo con el pleno conocimiento técnico y amplia disponibilidad de distintos dispositivos de soporte cardíaco o cardio-respiratorio, como ocurre en nuestro centro monográfico, se puede conseguir un tratamiento integral de los pacientes con fracaso biventricular.
5. El mayor reto consiste en identificar tanto el momento de implantación como el dispositivo óptimo para facilitar el destete, y así conseguir la recuperación de pacientes sin necesidad de llegar a un trasplante cardíaco, no disponible para todos.
6. El uso combinado de dispositivos de asistencia ventricular supone un auténtico desafío de conocimiento fisiológico y de técnica de manejo de los mismos, al tener que aunar en un mismo paciente los flujos variables y los distintos protocolos de anticoagulación.

*It is very difficult to sometimes walk away from people, especially if they are patients. It is true that we are the ones that are bonded to use the technology with wisdom and in a responsible manner in order to make sure that it remains viable; but is compassionate need and salvage procedures not part of our duties? What if money wasn't a burden...? (MMV)*

-The End-

## 10. Referencias

1. Lindmark K, Boman K, Olofsson M, Tornblom M, Levine A, Castelo-Branco A, et al. Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol*. 2019;11:231-44.
2. Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(4):493-504.
3. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de Actividad Corazón. ONT 2019 [Available from: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad de Donaci%C3%B3n y Trasplante Cardiac o 2019.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donaci%C3%B3n_y_Trasplante_Cardiac_o_2019.pdf).
4. Higgins RSD, Kilic A, Tang DG. Surgical Treatment of Heart Failure. *Surg Clin North Am*. 2017;97(4):923-46.
5. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2241-51.
6. Spiliopoulos S, Koerfer R, Tenderich G. A first step beyond traditional boundaries: destination therapy with the SynCardia total artificial heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(6):855-6.
7. Monteagudo-Vela M, Simon A, Riesgo Gil F, Rosenberg A, Dalby M, Kabir T, et al. Clinical indications of IMPELLA short-term mechanical circulatory support in a tertiary Centre. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019.
8. Navarro FA. ¿Cardíaco o cardíaco? . *Rev Esp Cardiol* 2018;71:1.
9. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
10. Macdonald P, Dhital K. Heart transplantation from donation-after-circulatory-death (DCD) donors: Back to the future-Evolving trends in heart transplantation from DCD donors. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(6):599-600.
11. Dalle Ave AL, Shaw D, Bernat JL. An analysis of heart donation after circulatory determination of death. *J Med Ethics*. 2016;42(5):312-7.
12. Teuteberg JJ, Cleveland JC, Jr., Cowger J, Higgins RS, Goldstein DJ, Keebler M, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(3):649-60.
13. Kanwar MK, Bailey S, Murali S. Challenges and Future Directions in Left Ventricular Assist Device Therapy. *Crit Care Clin*. 2018;34(3):479-92.
14. Syncardia Total Artificial Heart [Available from: <https://syncardia.com/>].
15. Sanchez-Enrique C, Jorde UP, Gonzalez-Costello J. Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients With Advanced Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(5):371-81.
16. Smail H, Monteagudo-Vela M, Stock U, Simon A. Total artificial heart implantation after right ventricular intimal spindle cell sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(5):1014-5.
17. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-e622.



18. Caviedes I UP. Fisiopatología del ventrículo derecho. *Revista Chilena Enfermedades Respiratorias* 2009;25:170-81.
19. Santamore WP, Gray LA, Jr. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):350-6.
20. Capoccia M. Mechanical Circulatory Support for Advanced Heart Failure: Are We about to Witness a New "Gold Standard"? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2016;3(4).
21. Gulati G, Grandin EW, Kennedy K, Cabezas F, DeNofrio DD, Kociol R, et al. Preimplant Phosphodiesterase-5 Inhibitor Use Is Associated With Higher Rates of Severe Early Right Heart Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):e005537.
22. Grimm JC, Sciortino CM, Magruder JT, Dungan SP, Valero V, 3rd, Sharma K, et al. Outcomes in Patients Bridged With Univentricular and Biventricular Devices in the Modern Era of Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):102-8.
23. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(2):117-26.
24. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1080-6.
25. Matskeplishvili S. Vladimir Petrovich Demikhov (1916-1998): A pioneer of transplantation ahead of his time, who lived out the end of his life as an unknown and in poor circumstances. *Eur Heart J.* 2017;38(46):3406-10.
26. Gerosa G, Scuri S, Iop L, Torregrossa G. Present and future perspectives on total artificial hearts. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(6):595-602.
27. Cooley DA. In Memoriam. Willem Johan Kolff 1911-2009. *Texas Heart Institute Journal.* 2009;35(2):83-4.
28. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41(48):1271-4.
29. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol.* 1969;24(5):723-30.
30. Banner NR, Yacoub MH. Cyclosporine in thoracic organ transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):302S-8S.
31. Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, Jamieson SW, Bieber CP, Wallwork J, et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation, and cost. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83(2):168-77.
32. Cooley DA. The total artificial heart. *Nat Med.* 2003;9(1):108-11.
33. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, Anderson FL, Hammond EH, Jarvik RK, et al. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med.* 1984;310(5):273-8.
34. Joyce LD, DeVries WC, Hastings WL, Olsen DB, Jarvik RK, Kolff WJ. Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 Total Artificial Heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983;29:81-7.
35. Copeland JG, Levinson MM, Smith R, Icenogle TB, Vaughn C, Cheng K, et al. The total artificial heart as a bridge to transplantation. A report of two cases. *JAMA.* 1986;256(21):2991-5.
36. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351(9):859-67.

37. Arabia FA. Cardiac replacement: total artificial heart. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9(2):68.
38. Food and Drug Administration. Syncardia temporary CardioWest Total Artificial Heart (TAH-t) 2004 [Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf3/p030011a.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/p030011a.pdf).
39. NJ.com. True Jersey. Surgeons perform first artificial heart implant in New Jersey. 2009 [Available from: [http://www.nj.com/news/index.ssf/2009/06/first\\_artificial\\_heart\\_implant.html](http://www.nj.com/news/index.ssf/2009/06/first_artificial_heart_implant.html).
40. CARMAT. Auto-regulating bioprosthetic artificial heart. 2013 [Available from: <https://www.carmatsa.com/en/>.
41. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
42. Pérez de la Sota E. Asistencia circulatoria permanente en la insuficiencia cardíaca crónica refractaria *Cirugía Cardiovascular*. 2011;18:175-88.
43. Han JJ, Acker MA, Atluri P. Left Ventricular Assist Devices. *Circulation*. 2018;138(24):2841-51.
44. Slaughter MS, Singh R. The role of ventricular assist devices in advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(11):982-5.
45. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1618-27.
46. Monteagudo-Vela M, Simon A, Panoulas V. Initial experience with Impella RP in a quaternary transplant center. *Artif Organs*. 2019.
47. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation*. 2017;136(3):314-26.
48. Monteagudo-Vela M, Panoulas V, Riesgo-Gil F, Simon A. Surgical explant of a right ventricular assist device with sternum-sparing technique. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019.
49. Blume ED, Rosenthal DN, Rossano JW, Baldwin JT, Eghtesady P, Morales DL, et al. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the United States: First analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):578-84.
50. Hoffman TM. Chronic Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8 Suppl 1):S119-23.
51. Morales DLS, Adachi I, Peng DM, Sinha P, Lorts A, Fields K, et al. Fourth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS) Report. *Ann Thorac Surg*. 2020.
52. Morales DLS, Rossano JW, VanderPluym C, Lorts A, Cantor R, St Louis JD, et al. Third Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS) Report: Preimplant Characteristics and Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):993-1004.
53. Peng DM, Koehl DA, Cantor RS, McMillan KN, Barnes AP, McConnell PI, et al. Outcomes of children with congenital heart disease implanted with ventricular assist devices: An analysis of the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):420-30.

54. Action Learning Network. Action Learning Network, 2018. 2018 [Available from: [www.actionlearningnetwork.org](http://www.actionlearningnetwork.org)].
55. Almond CSD, Thiagarajan RR, Piercey GE, Gauvreau K, Blume ED, Bastardi HJ, et al. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States. *Circulation*. 2009;119(5):717-27.
56. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de corazón y trasplante 2019 [Available from: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad\\_de\\_Donación\\_y\\_Trasplante\\_Cardiaco\\_2019.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donación_y_Trasplante_Cardiaco_2019.pdf)].
57. Karimov JH, Horvath DJ, Byram N, Sunagawa G, Kuban BD, Gao S, et al. Early in vivo experience with the pediatric continuous-flow total artificial heart. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(8):1029-34.
58. Cheng A, Trivedi JR, Van Berkel VH, Massey HT, Slaughter MS. Comparison of total artificial heart and biventricular assist device support as bridge-to-transplantation. *J Card Surg*. 2016;31(10):648-53.
59. Nguyen A, Pozzi M, Mastroianni C, Leger P, Loisanse D, Pavie A, et al. Bridge to transplantation using paracorporeal biventricular assist devices or the syncardia temporary total artificial heart: is there a difference? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(3):493-502.
60. Younis BA, Berger SA. A turbulence model for pulsatile arterial flows. *J Biomech Eng*. 2004;126(5):578-84.
61. Ahmed W, Esmailian F, Hernandez Conte A. Con: the total artificial heart-is it an appropriate replacement to existing biventricular assist devices? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(3):840-2.
62. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1207-13.
63. Shah P, Ha R, Singh R, Cotts W, Adler E, Kiernan M, et al. Multicenter experience with durable biventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(9):1093-101.
64. Rangwala Z, Banks DA, Copeland JG. Pro: the total artificial heart: is it an appropriate replacement for existing biventricular assist devices? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(3):836-9.
65. SynCardia Systems. SynCardia 70cc TAH-t for Destination Therapy (DT) 2016 [Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT02232659>].
66. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-46.
67. Kalya A, Jaroszewski D, Pajaro O, Scott R, Gopalan R, Kasper D, et al. Role of total artificial heart in the management of heart transplant rejection and retransplantation: case report and review. *Clin Transplant*. 2013;27(4):E348-50.
68. International Society for Heart and Lung Transplantation. Overall Heart Transplantation Statistics 2017 [Available from: <http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?year=2017>].
69. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52.

70. Levin AP, Jaramillo N, Garan AR, Takeda K, Takayama H, Yuzefpolskaya M, et al. Outcomes of contemporary mechanical circulatory support device configurations in patients with severe biventricular failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):530-5 e2.
71. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(12):1495-504.
72. Kirsch M, Mazzucotelli JP, Roussel JC, Bouchot O, N'Loga J, Leprince P, et al. Survival after biventricular mechanical circulatory support: does the type of device matter? *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(5):501-8.
73. Leprince P, Bonnet N, Rama A, Leger P, Bors V, Levasseur JP, et al. Bridge to transplantation with the Jarvik-7 (CardioWest) total artificial heart: a single-center 15-year experience. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(12):1296-303.
74. Roussel JC, Senage T, Baron O, Perigaud C, Habash O, Rigal JC, et al. CardioWest (Jarvik) total artificial heart: a single-center experience with 42 patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):124-9; discussion 30.
75. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(6):1186-95.
76. Maynes EJ, O'Malley TJ, Luc JGY, Weber MP, Horan DP, Choi JH, et al. Comparison of SynCardia total artificial heart and HeartWare HVAD biventricular support for management of biventricular heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(2):69-80.
77. Copeland JG, Copeland H, Gustafson M, Mineburg N, Covington D, Smith RG, et al. Experience with more than 100 total artificial heart implants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):727-34.
78. El-Banayasy A, Arusoglu L, Morshuis M, Kizner L, Tenderich G, Sarnowski P, et al. CardioWest total artificial heart: Bad Oeynhausen experience. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):548-52.
79. Kirsch ME, Nguyen A, Mastroianni C, Pozzi M, Leger P, Nicolescu M, et al. SynCardia temporary total artificial heart as bridge to transplantation: current results at la pitie hospital. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1640-6.
80. Nguyen A, Pellerin M, Perrault LP, White M, Ducharme A, Racine N, et al. Experience with the SynCardia total artificial heart in a Canadian centre. *Can J Surg.* 2017;60(6):375-9.
81. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):658-66.
82. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10017):453-61.
83. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1875-86.
84. Veenis JF, Birim O, Brugts JJ. Pulmonary artery pressure telemonitoring by CardioMEMS in a patient pre- and post-left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019.

85. Veenis JF, Manintveld OC, Constantinescu AA, Caliskan K, Birim O, Bekkers JA, et al. Design and rationale of haemodynamic guidance with CardioMEMS in patients with a left ventricular assist device: the HEMO-VAD pilot study. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):194-201.
86. Gohar S, Taimeh ZA, Morgan JA, Frazier OH, F AA, Civitello AB, et al. Use of Remote Pulmonary Artery Pressure Monitoring (CardioMEMS System) in Total Artificial Heart to Assess Pulmonary Hemodynamics for Heart Transplantation. *ASAIO J*. 2018;64(4):e75-e7.
87. Joyce DL, Redfield MM, Kushwaha SS, Behfar A, Borlaug BA, Daly RC, et al. Pulmonary Pressure Assessment with the Total Artificial Heart. *ASAIO J*. 2018;64(3):e34-e6.
88. Monteagudo-Vela M, Riesgo-Gil F, Smail H, Garcia-Saez D, Hassan B, Simon A. Cardiac tumors invading the right ventricle; Aggressive Surgical Management with backup mechanical circulatory support if necessary. *Surg Oncol*. 2020;34:190-4.
89. The Artificial Heart: Prototypes, Policies, and Patients. Assessing the Cost-Effectiveness of Development and Use of the Total Artificial Heart. [press release]. 1991.
90. ISHLT. Overall Heart Transplantation Statistics 2019 [Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?year=2019>].
91. ISHLT. Introduction/General Statistics of heart and lung transplantation 2019 [Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?year=2019>].
92. Rojas S.V AM, Hanke J.S, Uribarri A, Rojas-Hernandez S, Sanchez P.L, González-Santos J.M, Haverich A, Schmitto J.D,. Asistencia ventricular izquierda para terapia de destino: primera experiencia en septuagenarios. *Cirugía Cardiovascular*. 2016;23:49-54.
93. Klotz S, Vahlhaus C, Riehl C, Reitz C, Sindermann JR, Scheld HH. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(1):45-52.
94. Issa VS, Andrade L, Bocchi EA. Current strategies for preventing renal dysfunction in patients with heart failure: a heart failure stage approach. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(3):401-9.
95. Drakos SG, Kfoury AG, Long JW, Stringham JC, Gilbert EM, Moore SA, et al. Effect of mechanical circulatory support on outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(1):22-8.
96. Shah KB, Tang DG, Kasirajan V, Gunnerson KJ, Hess ML, Sica DA. Impact of low-dose B-type natriuretic peptide infusion on urine output after total artificial heart implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):670-2.
97. Spiliopoulos S, Guersoy D, Koerfer R, Tenderich G. B-type natriuretic peptide therapy in total artificial heart implantation: renal effects with early initiation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(6):662-3.
98. Dal Sasso E, Bagno A, Scuri STG, Gerosa G, Iop L. The Biocompatibility Challenges in the Total Artificial Heart Evolution. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019;21:85-110.
99. Fritsch AJ, Laumen M, Spiliopoulos S, Finocchiario T, Egger C, Schmitz-Rode T, et al. Image based evaluation of mediastinal constraints for the development of a pulsatile total artificial heart. *Biomed Eng Online*. 2013;12:81.
100. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):208-15.
101. Latremouille C, Carpentier A, Leprince P, Roussel JC, Cholley B, Boissier E, et al. A bioprosthetic total artificial heart for end-stage heart failure: Results from a pilot study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(1):33-7.
102. ReinHeart TAH GmbH. 2009 [Available from: <https://www.reinheart.de/>].

103. Pelletier B, Spiliopoulos S, Finocchiaro T, Graef F, Kuipers K, Laumen M, et al. System overview of the fully implantable destination therapy--ReinHeart-total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):80-6.
104. Greatrex NA, Timms DL, Kurita N, Palmer EW, Masuzawa T. Axial magnetic bearing development for the BiVACOR rotary BiVAD/TAH. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010;57(3):714-21.
105. Cohn WEA, F.A.; Timms, D.L. Pulsatile outflow in cows supported long-term with the BiVACOR rotary TAH. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36 12.
106. Beaupre RA, Frazier OH, Morgan JA. Total artificial heart implantation as a bridge to transplantation: a viable model for the future? *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(10):701-6.
107. Briasoulis A, Akintoye E, Mohsen A, Inampudi C, Briasouli A, Asleh R, et al. Trends in utilization, mortality, major complications, and cost after total artificial heart implantation in the United States (2009-2015). *Hellenic J Cardiol*. 2019.
108. Udesen NJ, Moller JE, Lindholm MG, Eiskjaer H, Schafer A, Werner N, et al. Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. *Am Heart J*. 2019;214:60-8.